

**TUMORE DES PANKREAS –
EVIDENZBASIERTE DIAGNOSTIK UND
THERAPIE SOWIE ABLEITUNG
KLINISCHER BEHANDLUNGS-
ALGORITHMEN UND IMPLEMENTIERUNG
EINES PATIENTENGUIDES**

**Dissertation zur Erlangung des akademischen
Grades**

Doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Daniel Schramm, M. Sc.

geboren am 09.12.1977 in Lichtenstein

Gutachter

1. Prof. Dr. med. habil. Utz Settmacher, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. med. Thomas Manger, Wald-Klinikum Gera

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.09.2014

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AVGC	Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
EUS-FNA	Endoskopische ultraschallgesteuerte Feinnadel-Aspiration
IPMN	Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie
KW	Klassische Kausch-Whipple-Operation
LK	Lymphknoten
MEPL	Milzerhaltende Pankreaslinksresektion
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
MRA	Magnetresonanztomografie
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomografie
OBS	Oberbauchsonografie
PET	Positronenemissionstomografie
PL	Pankreaslinksresektion
PPPD	pylorus preserving pancreaticoduodenectomy
UICC	Union internationale contre le cancer
UKJ	Universitätsklinikum Jena

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Tumore des Pankreas und ihre klinische Präsentation	3
2.2	Das Konzept der evidenzbasierten Medizin (EbM)	4
2.3	Das Konzept der klinischen Pfade	5
2.4	Beispiele für klinische Pfade/Algorithmen zu Pankreastumoren	6
3	Ziele der Arbeit.....	8
4	Methodik	9
4.1	Analyse der evidenzbasierten Literatur	10
4.1.1	Pathologie.....	10
4.1.1.1	Exokrine Pankreastumore	10
4.1.1.2	Endokrine Pankreastumore	13
4.1.1.3	Sonstige	14
4.1.1.4	Patho-histologische Aufarbeitung.....	14
4.1.2	Diagnostik/Staging.....	14
4.1.2.1	Oberbauchsonografie	15
4.1.2.2	Multidetektorcomputertomographie (CT).....	15
4.1.2.3	Magnetresonanztomografie (MRT) und MRCP	17
4.1.2.4	Endoskopischer Ultraschall (EUS)	18
4.1.2.5	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)	19
4.1.2.6	Positronenemissionstomographie (PET)	20
4.1.2.7	Laparoskopie.....	22
4.1.2.8	Histologie/Biopsie.....	22
4.1.2.9	Tumormarker.....	23
4.1.2.10	„One stop shop“-MRT	24
4.1.2.11	Empfehlungen der S3-Leitlinie (AWMF 2010).....	27
4.1.3	Neoadjuvante Therapie	28
4.1.4	Chirurgische Therapie.....	29
4.1.4.1	Operationsverfahren.....	29
4.1.4.1.1	Tumore des Pankreaskopfes.....	29
4.1.4.1.2	Tumore des Pankreasschwanzes	32
4.1.4.1.3	Tumore des Pankreaskorpus	34
4.1.4.2	Operabilität/Resektabilität.....	35
4.1.4.2.1	Körperliche Konstitution des Patienten.....	35
4.1.4.2.2	Gefäßinfiltration	36
4.1.4.2.3	Fernmetastasen.....	38
4.1.4.3	Präoperative Cholestase/biliäre Drainage	39
4.1.4.4	Erweiterte Lymphadenektomie	40
4.1.4.5	Gastrointestinale Rekonstruktion (Anastomosentechniken)	41

4.1.4.5.1	Nach partieller Pankreatikoduodenektomie	42
4.1.4.5.2	Nach Pankreaslinksresektion	46
4.1.4.6	Management von Komplikationen	47
4.1.4.6.1	Nachblutung	48
4.1.4.6.2	Pankreasfistel	51
4.1.4.6.3	Magenentleerungsstörung	54
4.1.4.6.4	Gallefistel	55
4.1.4.7	Perioperative Antibiotikaprophylaxe	56
4.1.4.8	Perioperative Somatostatinprophylaxe	56
4.1.4.9	Perioperative Ernährung	57
4.1.5	Adjuvante Therapie	58
4.1.5.1	Radiochemotherapie	58
4.1.5.2	Chemotherapie	60
4.1.5.3	Intraoperative Radiotherapie	60
4.1.5.4	Alternative Therapieansätze	61
4.1.5.5	Empfehlung der S3-Leitlinie (AWMF 2010)	61
4.2	Erarbeitung der klinischen Behandlungsalgorithmen und des Patientenguides	62
4.3	Durchführung der Patientenbefragung Teil 1 und Teil 2	62
4.4	Statistische Auswertung der Daten der Patientenbefragung	63
5	Ergebnisse	65
5.1	Aktueller Stand der evidenzbasierten Literatur	65
5.1.1	Diagnostik/Staging	65
5.1.2	Neoadjuvante Therapie	66
5.1.3	Chirurgische Therapie	66
5.1.4	Adjuvante Therapie	74
5.2	Klinische Behandlungsalgorithmen	75
5.3	Patientenguide	76
5.4	Patientenbefragung/Statistik	76
6	Diskussion	79
7	Schlussfolgerungen	83
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	84
9	Anhang	109
9.1	Klinische Behandlungsalgorithmen	109
9.2	Patientenguide	117
9.3	Fragebogen zur Patientenbefragung	119
9.4	Danksagung	122
9.5	Ehrenwörtliche Erklärung	123

1 Zusammenfassung

Neoplasien des Pankreas, insbesondere das Pankreaskarzinom, sind gekennzeichnet durch ein überaus aggressives Wachstumsverhalten. Die Neuerkrankungsrate entspricht folglich ungefähr der Mortalitätsrate und in der Statistik der tumorbedingten Todesfälle liegt die Erkrankung an vierter (Frauen) beziehungsweise fünfter (Männer) Stelle. Die Prognose ist mit publizierten 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 6,4% und 21% sehr schlecht. Der histologisch häufigste Subtyp (bei zirka 85% der Tumore) ist das duktales Adenokarzinom. Bevorzugte Lokalisation ist in ungefähr 65% der Fälle der Pankreaskopf.

Das Konzept der klinischen Pfade/Behandlungsalgorithmen wurde bereits 1985 erstmals in der Literatur erwähnt. Eine allgemein anerkannte Bezeichnung sowie Definition dieses Konzeptes existiert allerdings bis heute nicht. So finden sich in der aktuellen Literatur allein 84 verschiedene Definitionen. Weitgehend Konsens herrscht darüber, dass klinische Pfade/Behandlungsalgorithmen strukturierte Ablaufpläne sind, die Kernprozesse der Behandlung zeitlich geordnet darstellen. In Zeiten knapper werdender finanzieller Ressourcen stellen klinische Pfade/Behandlungsalgorithmen ein Instrument für Kliniken dar, strukturelle Verbesserungen und eine weitgehende Standardisierung der Patientenversorgung zu erreichen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war dementsprechend eine umfassende Analyse und Bewertung der aktuellen evidenzbasierten Literatur unter besonderer Fokussierung auf klinische Pfade und Behandlungsalgorithmen. Aufbauend darauf sollten klinische Behandlungsalgorithmen sowie ein „Patientenguide“ für das Universitätsklinikum Jena erarbeitet werden. Anhand einer Patientenbefragung sollte zudem untersucht werden, wie sich die Implementierung von Behandlungsalgorithmen und Patientenguide auf die Patientenzufriedenheit am Universitätsklinikum Jena auswirkt.

Die **Analyse der aktuellen evidenzbasierten** Literatur ergab, dass heutzutage Klarheit über Nützlichkeit und Indikationen von CT, MRT, EUS und ERCP im Rahmen der Diagnostik herrscht. Demgegenüber ist der Stellenwert des „one

stop shop“-Konzeptes nicht ausreichend untersucht. Bezüglich einer routinemäßigen neoadjuvanten Therapie ist die Studienlage aktuell nicht ausreichend. Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren des Pankreaskarzinoms, wobei die klassische Kausch-Whipple Operation und die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie als gleichwertig zu betrachten sind. Der wichtigste Punkt bei der Resektion von Gefäßen ist das Vorhandensein einer großen gefäßchirurgische Expertise. Während die Resektion venöser Gefäße heutzutage üblich ist, hat sich die Resektion von arteriellen Gefäßen noch nicht etabliert. Von einer routinemäßigen erweiterten Lymphadenektomie wird aktuell abgeraten. Insgesamt ist zu konstatieren, dass bei der chirurgischen Therapie die Faktoren Expertise, Erfahrung und persönliche Vorlieben eine herausragende Rolle spielen. Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I bis III wird eine adjuvante Therapie empfohlen, obwohl es keine einheitlichen und allgemein anerkannten Therapieregime gibt.

Bezüglich der implementierten **klinischen Behandlungsalgorithmen** zeigte sich, dass sie vor allem für weniger erfahrene Assistenzärzte ein wichtiges Hilfsmittel in klinischen Situationen sein können. Diesbezüglich ist die einfache und klare Strukturierung der Algorithmen hilfreich, bei der jeder im Pfad eingeschlagene Weg zu einer konkreten Handlungsempfehlung führt. Den in die klinische Routine eingeführten **Patientenguide** schätzten die Patienten vor allem als einfache und unkomplizierte Informationsquelle vor dem operativen Eingriff. Sie waren dabei am zufriedensten, wenn der Guide nur mit einigen wenigen informativen Sätzen erläutert wurde, sie daneben aber selbst ausreichend Gelegenheit bekamen, ihre Gedanken, Ängste u.ä. zum Ausdruck zu bringen. Generell beklagten viele Patienten, dass die Arzt-Patienten-Gespräche oft auf einem fachlich zu hohem Niveau stattfinden, dem sie nicht oder nur ungenügend folgen können. Der Patientenguide stellt ein geeignetes Instrument zur Verbesserung der Patienteninformation und -zufriedenheit dar. Es konnte eine signifikant **höhere Patientenzufriedenheit** nachgewiesen werden (Erhöhung um 1,1 Punkte auf im Mittel 8,9 Punkte bei maximal möglichen 10 Punkten, p-Wert von 0,01).

2 Einleitung

2.1 Tumore des Pankreas und ihre klinische Präsentation

Das Pankreaskarzinom ist gekennzeichnet durch ein überaus aggressives Wachstumsverhalten und das späte Auftreten von Symptomen. Dadurch wird es häufig in einem bereits fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Die einzige Möglichkeit einer potenziell kurativen Therapie stellt die chirurgische Resektion dar (unter anderem Lytras et al. 2007).

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 6300 Frauen und 6600 Männer an einem Pankreaskarzinom (Fitzmaurice et al. 2010). Durch das bei Diagnosestellung häufig schon fortgeschrittene Stadium entspricht die Neuerkrankungsrate ungefähr der Mortalitätsrate und in der Statistik der tumorbedingten Todesfälle liegt die Erkrankung an vierter (Frauen) beziehungsweise fünfter (Männer) Stelle (Lytras et al. 2007). Die Prognose ist mit publizierten 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 6,4% und 21% sehr schlecht (Fitzmaurice et al. 2010).

Der histologisch häufigste Subtyp ist das duktales Adenokarzinom (zirka 85%). Bevorzugte Lokalisation ist der Pankreaskopf mit ungefähr 65% der Fälle, gefolgt von Pankreaskorpus (15%) und Pankreasschwanz (10%). Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines sporadischen Karzinoms gelten Rauchen, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Pankreatitis und eine positive Familienanamnese (Lytras et al. 2007). Selten spielen Prädispositionssyndrome wie das Peutz-Jeghers-Syndrom, die hereditäre Pankreatitis und das Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom eine Rolle. Eine allgemein anerkannte Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos gibt es nicht. Empfohlen wird allerdings die Vermeidung von Tabakkonsum, die Gewichtsreduktion, körperliche Bewegung und eine ausgewogene Ernährung mit Obst und Gemüse (Lutz und Pourebrahim 2008).

Es gibt **kein** eindeutiges Frühsymptom, welches auf das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms hinweist. Typisch sind allerdings ein schmerzloser Ikterus

durch den Verschluss der Gallenwege und dumpfe, tief lokalisierte Oberbauch- beziehungsweise Rückenschmerzen durch Infiltration des Perineuriums gefäßnaher Nervenplexus. Des Weiteren berichten die Patienten über Inappetenz, Völlegefühl, Meteorismus und Gewichtsverlust. Spätsymptome sind Thrombosen, portale Hypertension, Splenomegalie und Ösophagusvarizen (Lutz und Pourebrahim 2008). Das Pankreaskarzinom metastasiert früh lymphogen und hämatogen in die Leber.

Klassifikation Klassifiziert wird das Pankreaskarzinom nach dem TNM-System der Union Internationale Contre le Cancer (UICC, Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms (Müller 2009)

T ₁	Tumor auf das Pankreas beschränkt, < 2cm
T ₂	Tumor auf das Pankreas beschränkt, > 2cm
T ₃	Ausbreitung jenseits des Pankreas, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior
T ₄	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior
N ₁	Regionäre LK-Metastasen (LK peripankreatisch, pankreatikoduodenal, pylorisch, am Milzhilus, proximal mesenterial und zöliakal)
M ₁	Fernmetastasen

UICC-Stadien: I: T₁N₀M₀ bis T₂N₀M₀ II: T₃N₀M₀ bis T₁₋₃N₁M₀ III: alle T₄ IV: alle M₁

2.2 Das Konzept der evidenzbasierten Medizin (EbM)

Der deutsche Begriff „evidenzbasierte Medizin“ leitet sich vom englischen Ausdruck „evidence-based medicine“ ab und hat in etwa die Bedeutung „auf Beweismaterial gestützte Heilkunde“. Begriff und Konzept wurden Ende der 1980er Jahre von Gordon Guyatt und David Sackett an der McMaster-Universität in Kanada erarbeitet (Raspe 2007, Guyatt 1991). Eng verbunden mit der Verbreitung des Konzeptes der EbM ist das Wirken des britischen Epidemiologen Archie Cochrane, der mit seiner Arbeit wesentlich zum Bewusstsein der Bedeutung kontrollierter Studien beitrug. Auf der Homepage des Deutschen Cochrane Zentrums wird EbM definiert als „der gewissenhafte,

ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung“ (Cochrane 2011).

EbM und kontrollierte Studien bilden die Grundlage für die **Leitlinien** der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF, <http://www.awmf.org/>) zu verschiedensten Krankheitsbildern.

2.3 Das Konzept der klinischen Pfade

Das Konzept der klinischen Pfade wurde 1985 erstmals von Karen Zander und Kathleen Bower am New England Medical Center in Boston mit dem Ziel vorgestellt, die oftmals komplexe Behandlung von Patienten in Krankenhäusern besser kontrollieren und steuern zu können. Eine allgemein anerkannte Bezeichnung sowie Definition dieses Konzeptes existiert allerdings bis heute nicht. So werden unter anderem die Begriffe „Klinikpfad“, „klinischer Pfad“, „Patientenpfad“, „Behandlungspfad“, „clinical pathway“, „critical pathway“, „integrated care pathway“, „care map“ und standard operating procedure (SOP) synonym verwendet. Recherchen in der aktuellen Literatur zu Klinikpfaden fanden außerdem 84 (!) verschiedene Definitionen. Die European Pathway Association (EPA) beispielsweise definiert einen klinischen Pfad als eine „Methode für die gemeinsame Entscheidungsfindung einer Therapie und die Organisation der Behandlung einer eindeutig definierten Gruppe von Patienten während eines klar abgegrenzten Zeitraums“ (Witte 2008). Matthias et al. (2009) formulieren hierzu etwas konkreter: Klinikpfade „sind strukturierte Ablaufpläne, die Kernprozesse der Behandlung zeitlich geordnet darstellen. Sie beschreiben für alle involvierten Berufsgruppen wie Ärzte, Krankenpfleger und Sozialdienst detailliert die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei der Behandlung eines Patienten mit einer bestimmten Erkrankung oder durchzuführenden Prozedur“.

Als Ziele beziehungsweise positive Effekte klinischer Pfade werden unter anderem hervorgehoben (Witte 2008): Verbesserung des Verlaufs von

Erkrankungen, Erhöhung der Patienten-, Mitarbeiter und Zuweiserzufriedenheit, optimale Nutzung der Ressourcen des Gesundheitssystems, Verringerung der Krankenhausaufenthaltsdauer und Senkung von Kosten sowie Nutzung von Synergien im Klinikbetrieb.

Es wird gefordert, dass Klinikpfade in schriftlicher Form vorliegen, Punkt für Punkt abgehakt werden und idealerweise auch vom Patienten verfolgt werden können (Matthias et al 2009, Witte 2008). Besonders geeignet für die Implementierung von Pfaden sind einerseits chirurgische Eingriffe mit hoher Frequenz, andererseits Operationen mit einem sehr komplexen perioperativen Management, da hier das Potenzial für strukturelle Verbesserungen am größten ist (Matthias et al. 2009, Witte 2008).

Experten weisen allerdings darauf hin, dass man mit einem Pfad zum einen nicht alle Interessen bedienen kann und zum anderen Patienten mit Besonderheiten wie beispielsweise Komplikationen nicht einfach starr nach Pfad behandeln kann. Hierzu werden Anweisungen für den Fall eines Abweichens vom Pfad benötigt (Witte 2008). Ronellenfitsch et al. (2008) stellen zudem fest, dass der Nutzen von klinischen Pfaden derzeit noch nicht ausreichend durch Studien belegt ist.

2.4 Beispiele für klinische Pfade/Algorithmen zu Pankreastumoren

Hinweise darauf, dass an Kliniken weltweit Pfade zur Behandlung von Pankreastumoren entwickelt und implementiert wurden, finden sich in der Literatur recht häufig (zum Beispiel in Lemmens et al. 2009, Balcom et al. 2001, Porter et al. 2000 und Uniklinikum Saarland 2011). Detaillierte Beschreibungen des chronologischen Vorgehens bei der Diagnostik, Therapie und Nachsorge sind allerdings eine Seltenheit. Im Folgenden sind die frei zugänglichen klinischen Pfade kurz beschrieben:

„Standard Operating Procedure (SOP)“ der Charité Berlin (Charité 2011)

Das in Textform vorliegende und im Internet frei zugängliche sogenannte “SOP” der Charité Berlin beschreibt das Vorgehen bei operativen Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse. Es werden konkrete Angaben zu prästationärer und

stationärer Diagnostik, stationärer Vorbehandlung, OP-Vorbereitung, OP-Durchführung, postoperativer Behandlung (Intensivstation und Normalpflege) und Nachsorge gemacht. Das SOP ist gültig für Pankreastumore, distale Gallengangs- und Duodenalkarzinome sowie entzündliche Pankreaserkrankungen.

„Critical Pathway for Pancreaticoduodenectomy“ der Thomas Jefferson University Philadelphia (Kennedy et al. 2007, 2009) Hier werden die wichtigsten Schritte des critical pathway stichpunktartig aufgezählt. Der klinische Pfad beginnt dabei mit dem Tag der Operation und endet mit dem postoperativen Tag 6 beziehungsweise 7. Umfang und Detailliertheit der Beschreibung erreichen dabei bei weitem nicht die Güte des SOP der Charité Berlin.

„A Guide To Your Daily Care – Pancreas Transplant Surgery“ des Beth Israel Deaconnes Medical Center Boston (Beth Israel 2011). Diese speziell für Patienten verfasste Pfadbeschreibung in Form eines Handouts erläutert sehr genau, welche Maßnahmen am Tag der Operation, am Tag nach der Operation und an allen weiteren Tagen nach der Operation durchgeführt werden. Außerdem enthält sie eine Checkliste mit Kriterien zur Feststellung der Entlassungsfähigkeit des Patienten.

“Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy” des San Raffaele Scientific Institute Mailand (Balzano et al. 2008) Die Autoren fokussieren mit ihrem klinischen Pfad auf die Möglichkeiten zur schnellen Erholung (Mobilisation, Schmerztherapie, Flüssigkeitsgabe etc.) des Patienten nach der Operation.

“Fast-track rehabilitation in elective pancreatic cancer surgery” des Klinikums Großhadern München (Wichmann et al. 2006) Die Autoren postulieren ebenfalls ein Schema zum Thema schnelle Rehabilitation nach operativen Eingriffen am Pankreas. Es wird detailreich dargestellt, wie das tägliche Vorgehen hinsichtlich Nahrungsaufnahme, medikamentöser Therapie, Drainagemanagement und Mobilisierung ist.

3 Ziele der Arbeit

Die Kliniken stehen in der heutigen Zeit vor der Herausforderung, mit immer knapper werdenden finanziellen Möglichkeiten eine möglichst immer bessere Patientenversorgung zu gewährleisten. Dies führt einerseits dazu, dass traditionelle Strukturen und Abläufe geprüft und neu bewertet werden müssen (Matthias et al. 2009). Andererseits unterscheiden sich Behandlungsabläufe wie beispielsweise perioperative Prozeduren oder die Art der verwendeten chirurgischen Nahttechniken von Zentrum zu Zentrum, obwohl verbindliche Leitlinien der Fachgesellschaften existieren. Strukturelle Verbesserungen und eine weitgehende Standardisierung in den chirurgischen Disziplinen könnte durch die Implementierung von klinischen Pfaden/Algorithmen basierend auf dem aktuellen Stand der evidenzbasierten Medizin erreicht werden.

Ziele vorliegender Arbeit sind folglich:

1. Es soll eine umfassende Analyse und Bewertung der aktuellen Literatur zum Thema „Tumore des Pankreas“ für die Teilbereiche Pathologie, Diagnostik/Staging, neoadjuvante Therapie, chirurgische Therapie und adjuvante Therapie durchgeführt werden. Insbesondere soll dabei auf den Aspekt klinische Pfade/Algorithmen fokussiert werden.
2. Aufbauend auf Punkt 1 sollen klinische Behandlungsalgorithmen für das UKJ erarbeitet werden. Darüber hinaus wird die Erstellung eines Pfades für Patienten („Patientenguide“) angestrebt.
3. Anhand einer Patientenbefragung mit anschließender statistischer Auswertung soll zudem untersucht werden, wie sich die Implementierung von Behandlungsalgorithmen und Patientenguide auf die Patientenzufriedenheit am UKJ auswirkt.

Außerdem sollen Perspektiven für die Weiterentwicklung von Behandlungsalgorithmen und Patientenguide diskutiert werden.

4 Methodik

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die praktischen Teilabschnitte „Analyse der evidenzbasierten Literatur“, „Patientenbefragung Teil 1 und Teil 2“, „Erarbeitung klinischer Algorithmen und Patienguide“ sowie „statistische Auswertung der Daten der Patientenbefragung“. Entscheidend zum Verständnis der Arbeit ist dabei die Kenntnis der zeitlichen Abfolge der einzelnen Teilabschnitte (siehe Abbildung 1).

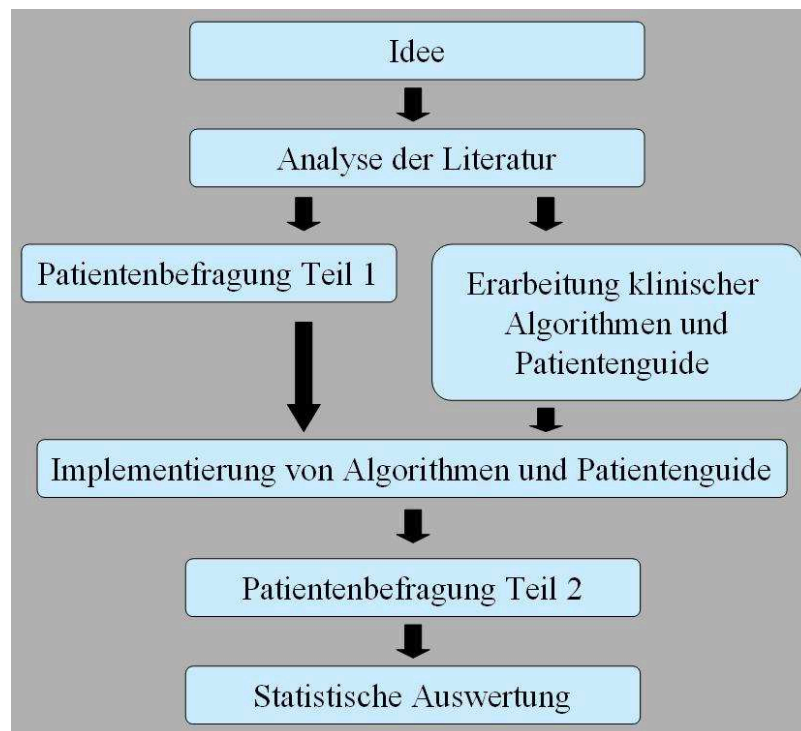


Abbildung 1: Zeitliche Abfolge der einzelnen Teilabschnitte der Arbeit

Die Arbeit enthält zwei Teile einer Patientenbefragung. Während der erste Teil zeitlich vor Implementierung der klinischen Algorithmen und des Patientenguides durchgeführt wurde, erfolgte der zweite Teil der Befragung komplett nach Vorstellung und Einbindung von Algorithmen und Guide in den klinischen Ablauf der Klinik (vgl. Abschnitt 4.3).

4.1 Analyse der evidenzbasierten Literatur

4.1.1 Pathologie

Die Bauchspeicheldrüse besteht im Wesentlichen aus exokrinem und endokrinem Gewebe. Beide Gewebearten sind in der Lage Tumore zu entwickeln. Dementsprechend erfolgt die Einteilung zunächst in exokrine und endokrine Pankreastumore. Über 95% der Neubildungen entstehen dabei aus dem exokrinen Anteil (AWMF 2010). Darüber hinaus spielt die Lage eine wichtige Rolle: Etwa 75% der Tumore bilden sich im Pankreaskopf, 20% im Korpus und nur ungefähr 5% im Pankreasschwanz.

4.1.1.1 Exokrine Pankreastumore

Die Weltgesundheitsorganisation WHO klassifiziert die exokrinen Tumore des Pankreas nach histologischen Kriterien in eine Vielzahl von Subtypen (Tabelle 2), von denen nachfolgend die wichtigsten näher beschrieben werden sollen.

Tabelle 2: Histologische Klassifikation der exokrinen Pankreastumore (WHO 2013)

Epitheliale Tumore, benigne	Adenosquamöses Karzinom
Seröses Zystadenom	Undifferenziertes Karzinom
Muzinöses Zystadenom	Undifferenziertes Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
Intraduktal papillär-muzinöses Adenom	Gemischtes duktal-endokrines Karzinom
Teratom	Seröses Zystadenokarzinom
Epitheliale Tumore, borderline	Muzinöses Zystadenokarzinom, invasiv und nicht invasiv
Muzinös-zystische Neoplasien mit moderater Dysplasie	Intraduktal papillär-muzinöses Karzinom, invasiv und nicht invasiv
Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien mit moderater Dysplasie	Azinäre Zystadenokarzinome
Solid-pseudopapilläre Neoplasien	Gemischte azinär-endokrine Karzinome
Epitheliale Tumore, maligne	Pankreatoblastome
Duktales Adenokarzinom	Solid-pseudopapilläre Karzinome
Muzinöses, nicht zystisches Karzinom	Nicht epitheliale Tumore
Siegelringzellkarzinom	Metastasen

Duktales Adenokarzinom Das duktale Adenokarzinom ist mit einem Anteil von ungefähr 90% der häufigste maligne Pankreastumor (Lutz und Pourebrahim 2008). Der Häufigkeitsgipfel liegt jenseits des 60. Lebensjahres, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Als wichtigste Risikofaktoren gelten Rauchen, lipidreiche Ernährung und eine chronische Pankreatitis. Außerdem spielen verschiedene Genmutationen eine Rolle (zum Beispiel K-ras Onkogen, p16 und p53 Tumorsuppressorgen und BRCA2-Gen). Etwa 70% der Tumore sind im Pankreaskopf lokalisiert, wodurch es zu einer Stenose des Gallengangs mit Ikterus kommen kann. Mikroskopisch sind sie meist gut differenziert und bestehen aus gangartigen adenoiden Strukturen, welche in ein desmoplastisches Stroma eingebettet sind. Die Tumore wachsen in das peripankreatische Gewebe ein, wodurch häufig die Perineuralscheiden infiltriert werden. Varianten sind beispielsweise adenosquamöse Karzinome, undifferenzierte Karzinome und gemischte duktal-endokrine Karzinome (Lüttges und Klöppel 2005).

Die genannten **undifferenzierten Karzinome** machen etwa 2-7% aller Pankreastumore aus. Inzidenz und Altersgipfel liegen wie beim duktalem Adenokarzinom, allerdings ist die undifferenzierte Variante nahezu gleichmäßig über alle Abschnitte des Pankreas verteilt. Die undifferenzierten Karzinome imponieren durch ein chaotisches Wachstumsmuster, eine beachtliche Größe (im Durchschnitt 6 cm) und hämorrhagische Nekrosezonen. Tumorausbreitung und Prognose unterscheiden sich praktisch nicht vom duktalem Adenokarzinom (Peters und Klöppel 2005).

Zystische Tumore In den letzten Jahrzehnten führten die Weiterentwicklung endoskopischer Untersuchungsmethoden, neue bildgebende Verfahren und Fortschritte in der Pankreaschirurgie zu einem großen Wissenszuwachs im Bereich zystischer Tumore bis hin zur Beschreibung neuer Entitäten. Zu dieser heterogenen Gruppe zählen heute eine Vielzahl verschiedenster Neoplasien, welche, im Gegensatz zu den meisten anderen Neubildungen des Pankreas, oftmals eine gute Prognose besitzen (Kosmahl et al. 2005a). Einen einführenden Überblick gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Auswahl zystischer Tumore und wissenswerte Fakten (Kosmahl et al. 2005a)

Typ	Wissenswerte Fakten
Pseudozysten	Überwiegend extrapankreatisch gelegen, verflüssigt, enzymhaltig, nicht epithelial ausgekleidet, oft nach Pankreatitis
IPMN	Siehe Text unten
Muzinös- zystische Tumore	Vor allem bei Frauen, vor allem im Korpus-Schwanz-Bereich, zystische Hohlräume mit muzinbildendem Zylinderepithel, Herkunft unklar, Prognose bei kompletter Tumorentfernung exzellent
Serös- zystische Tumore	Sehr heterogene Tumorgruppe mit variabler Lokalisation, Aufbau, Geschlechtsverteilung, genetischen Veränderungen
Solid-pseudopapilläre Tumore	Siehe Abschnitt 4.1.1.3
Zystisch-duktales Adenokarzinom	Entsprechen duktales Adenokarzinomen mit zystischen Veränderungen

IPMN – Intraduktal-Papillär-Muzinöse Neoplasien

Die **intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien** (IPMN) sind durch ein primär intraduktales Wachstum gekennzeichnet. Aufgrund dieses intraduktalen, oftmals langsamen Wachstums ist die Prognose generell als günstig einzuschätzen (niedrige Malignität), wodurch sich die IPMN deutlich von den duktales Adenokarzinomen unterscheiden. IPMN sind die häufigsten zystischen Tumore des Pankreas. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, die meisten Patienten sind zwischen 60 und 70 Jahren alt. Risikofaktoren konnten bisher nicht identifiziert werden. 80% der IPMN liegen im Pankreaskopf und gehen von den Pankreasgängen aus. Histologisch imponiert neoplastisches Gangepithel, welches zu einer Dilatation der Gänge führt. Die Tumorgruppe der IPMN ist eine heterogene Gruppe, welcher sowohl Adenome mit gutartigem Zylinderepithel als auch Borderline-Tumore und Karzinome mit deutlich atypischem Epithel zugeordnet werden. Dementsprechend reichen die Fünfjahresüberlebensraten von 43% bei der invasiven und bis zu 77% bei der nichtinvasiven Form (Klöppel et al. 2005).

Im Rahmen einer Konsensuskonferenz verständigten sich Experten auf ein international gültiges Vorgehen beim Vorliegen der Entitäten IPMN und MCN des Pankreas (Tanaka et al. 2012).

Azinäre Adenokarzinome Bei dieser sehr seltenen Entität sind die Tumorzellen azinär differenziert, was sich in der Produktion von Pankreasenzymen äußert. Vorwiegend betroffen sind Männer in der sechsten und siebten Lebensdekade. Die durchschnittlich 10 cm großen Tumore befinden sich bevorzugt im Pankreaskopf. Die mittlere Überlebenszeit liegt mit 19 Monaten über der des duktaalen Adenokarzinoms (Sipos und Klöppel 2005).

Solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN) Die SPN konnten bisher keinem der bekannten Zellkompartimente des Pankreas eindeutig zugeordnet werden, ihre Entstehung ist weitestgehend unklar. Vorwiegend betroffen sind junge Frauen. SPN kommen in allen Abschnitten des Pankreas oder selten auch extrapankreatisch vor. Sie sind meist glatt begrenzt und von einer Pseudokapsel umhüllt. Die Prognose dieser niedrig malignen Tumorart ist in 90% der Fälle sehr gut (Kosmahl et al. 2005b).

4.1.1.2 Endokrine Pankreastumore

Die Häufigkeit beträgt 0,4 – 1,5%, die Prävalenz wird auf 1/100000 geschätzt. Diese Tumore treten vorwiegend zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr und bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf. Sie leiten sich von den endokrinen Zellen der Langerhans-Inseln ab. Unterschieden werden funktionell inaktive von funktionell aktiven Neubildungen wie Insulinom, Gastrinom, Insulinom, VIPom, Glukagonom, Somatostatinom oder ektopisches hormonell-induziertes Syndrom. Die Klassifikation erfolgt nach den Kriterien Makroskopie (vor allem Größe), Mikroskopie, Hormonphänotyp und Proliferationsindex in (1) hoch differenzierte, benigne neuroendokrine Tumore, (2) hoch differenzierte, niedrig maligne neuroendokrine Karzinome und (3) schlecht differenzierte, hochmaligne neuroendokrine Karzinome (Anlauf et al. 2005).

4.1.1.3 Sonstige

Mesenchymale Tumore Diese Tumorart ist sehr selten und tritt sowohl in benigner als auch maligner Form auf. Entscheidend ist die Abgrenzung zum un-differenzierten Pankreaskarzinom und der Ausschluss eines primär extrapankreatischen Tumors sowie einer Metastase (Pauser et al. 2005).

Metastasen Bereits Z'Graggen et al. (1998) kamen zu dem Schluss, dass die chirurgische Extirpation von Metastasen extrapankreatischer Tumore das Langzeitüberleben von Patienten sichern kann. Neuere Untersuchungen wie zum Beispiel von Bahra et al. (2008) bestätigen, dass die Resektion von Metastasen eine sinnvolle Therapieoption bei ausgewählten Patienten sein kann. Am häufigsten metastasieren Nierenzellkarzinome in die Bauchspeicheldrüse, seltener sind beispielsweise Absiedlungen von malignen Melanomen, Leiomyosarkomen und Schwannomen. Bahra et al. (2008) berichten von 5-Jahres-Überlebensraten von im Mittel 61%, bei Hypernephrommetastasen sogar von 100%.

4.1.1.4 Patho-histologische Aufarbeitung

Verbeke et al. (2006) kamen zu dem Ergebnis, dass R0-Resektionen, welche auf der Verwendung eines standardisierten Protokolls bei der histopathologischen Aufarbeitung des Resektats basieren, zu höheren Überlebensraten führen. Dieses heutzutage allgemein akzeptierte standardisierte Protokoll basiert dabei auf einer differenzierten Färbung der Resektionsränder, einer axialen Schnittführung bei der Bearbeitung des Resektats sowie dem Anfertigen umfangreicher Gewebeproben.

4.1.2 Diagnostik/Staging

Die chirurgische Resektion stellt die einzige potenziell kurative Therapie des Pankreaskarzinoms dar. Exakte Diagnoseverfahren sind einerseits wichtig zur frühen Diagnosestellung („Detektion“) und andererseits zur Evaluation der Resektabilität des Tumors („Staging“) (Wray et al. 2005, Loos et al. 2009). Eine

zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Merkmale der einzelnen diagnostischen Methoden enthält Tabelle 13.

4.1.2.1 Oberbauchsonografie

Zahlreiche Autoren empfehlen bei Karzinomverdacht zunächst eine Oberbauchsonografie (Ghaneh et al. 2007, Freelove und Walling 2006, Guthrie und Sheridan 2008, Loos et al. 2009, Alexakis et al. 2004a, Schima et al. 2007). Hier existieren allerdings einige Einschränkungen. Bei Fettleibigkeit kann dieses diagnostische Instrument ebenso versagen wie bei einer Überlagerung des Pankreas mit Darmgasen. Außerdem ist die Methode stark vom Untersucher abhängig. Zudem wird die minimal erkennbare Tumorgroße mit 2 cm angegeben. Nichtsdestotrotz ist die Oberbauchsonografie als diagnostisches Instrument wertvoll, vor allem bei einer erkennbaren Dilatation des Ductus choledochus beziehungsweise pancreaticus (Ghaneh et al. 2007, Guthrie und Sheridan 2008, Alexakis et al. 2004a) und bei großen Tumoren. Hier wird eine Sensitivität von 95% angegeben (Michl et al. 2006). Weitere Angaben zur Sensitivität liegen bei 75% („accuracy“, Ghaneh et al. 2007), 83% (Freelove und Walling 2006) und 76% (Guthrie und Sheridan 2008).

Generell wird die Oberbauchsonografie nicht als die diagnostische Methode der Wahl empfohlen, obwohl sie ohne Zweifel vor allem als Methode zur initialen Bewertung nützliche Erkenntnisse liefern kann. Als eher ungeeignet wird sie in frühen Stadien der Erkrankung und bei nicht dilatiertem Gangsystem eingestuft. Hier könnte die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel (sogenannte „micro-bubbles“ intravenös) hilfreich sein (Michl et al. 2006).

4.1.2.2 Multidetektorcomputertomographie (CT)

In der Literatur herrscht Konsens über die Nützlichkeit der CT zur Diagnostik. Den aktuellen Stand der Technik stellt dabei die „Multidetektorcomputertomographie mit biphasischem Kontrastmittelprotokoll“ dar (Loos et al. 2009). Die CT wird beispielsweise als „Goldstandard“ (Alexakis et al. 2004a), „beste Methode“ (Freelove und Walling 2006) oder „bevorzugte

Methode“ (Ghaneh et al. 2007) der noninvasiven Diagnostik bezeichnet. Die CT trägt wesentlich zur Evaluation der Resektabilität des Tumors bei. So kann eine Invasion der umliegenden Blutgefäße (Arteria und Vena mesenterica superior, Vena portae, Truncus coeliacus) und das Vorhandensein von Lebermetastasen beurteilt werden (Wray et al. 2005, Guthrie und Sheridan 2008, Yang et al. 2005). Grenacher und Klauß (2009) empfehlen die sogenannte „Hydrotechnik“ als die Methode der Wahl. Hierbei wird zunächst mittels oraler Gabe von zirka 1,5 l Wasser und zusätzlich Spasmolytika der Magen maximal gedehnt. Danach wird der Patient in 45° Rechtsseitenlage verbracht, um die engen Lagebeziehungen im Bereich des Pankreaskopfes exakt darstellen zu können.

Angaben zu Sensitivität, Spezifität und Vorhersagegenauigkeit der Resektabilität enthält Tabelle 4.

Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität und Vorhersagegenauigkeit der Resektabilität mit Hilfe der CT

Quelle	Sensitivität	Spezifität	Vorhersagegenauigkeit der Resektabilität	zitierte Studien
[1]	97%	-	90% (für unresektable) 80-85% (für resektable)	[6], [7], [8], [9]
[2]	98%	54%	-	[10]
[3]	91%	-	-	[11]
[4]	-	-	64-80% (für resektable)	[12], [13], [14]
[5]	-	-	80-90% (für beide)	[15], [16], [17]
[18]	92 – 100%	-	85-95% (für beide)	[19], [20], [21], [22], [23]

[1] – Ghaneh et al. (2007), [2] – Frelove und Walling (2006), [3] Guthrie und Sheridan (2008)
 [4] – Yang et al. (2005), [5] – Alexakis et al. (2004a), [6] – DeWitt et al. (2006), [7] – Catalano (2003), [8] – Phoa et al. (2005), [9] – Roche et al. (2003), [10] - Diehl et al. (1998), [11] – Bipat et al. (2005), [12] – Spitz et al. (1997), [13] - Saldinger et al. (2000), [14] – Valls et al. (2002), [15] – McCarthy et al. (1998), [16] – Chong et al. (1998), [17] – Vedantham et al. (1998), [18] – Schima et al. (2007), [19] – Schima et al. (2002), [20] – Grenacher et al. (2004), [21] – Prokesch et al. (2002), [22] – Vargas et al. (2004), [23] – Lachmann und Georgi (1998)

Hingewiesen wird allerdings auf eine geringere Genauigkeit der CT bei der Diagnose von kleinen Tumoren (Alexakis et al. 2004a, Schima et al. 2007, so beispielsweise eine Sensitivität von 77% in der Studie von Bronstein et al. 2004) und auf die vergleichsweise hohe Strahlenbelastung (Guthrie und Sheridan 2008). Zudem ist mit der CT auch keine sichere Beurteilung des Lymphknotenstatus möglich (Michl et al. 2006). Berichtet wird diesbezüglich von Sensitivitäten zwischen 19 und 37% und Spezifitäten zwischen 60 und 92% (Hirata et al. 2007). Beim operationsfähigen Patienten ist daher die chirurgische Exploration und gegebenenfalls Resektion anzustreben.

4.1.2.3 Magnetresonanztomografie (MRT) und MRCP

Während die MRT älteren CT-Geräten generell überlegen ist, wird sie hingegen als gleichwertig zur modernen „Multidetektorcomputertomographie mit biphasischem Kontrastmittelprotokoll“ (siehe Abschnitt 4.1.2.2) beschrieben (Bley et al. 2005). Neuere Studien postulieren Sensitivitäten von bis zu 100% (Tabelle 5).

Tabelle 5: Sensitivität und Spezifität mit Hilfe der MRT

Quelle	Sensitivität	Spezifität	zitierte Studien
[1]	82 – 100%	-	[3, 4]
[2]	84%	82%	[5]

[1] – Schima et al. (2007), [2] – Guthrie und Sheridan (2008), [3] – Schima et al. (2002), [4] – Grenacher et al. (2004), [5] – Bipat et al. (2005)

Die MRT wird in der Regel als zusätzliche Diagnostikmethode bei unklaren CT-Befunden oder bestehender Kontraindikation gegen einen CT-Einsatz eingestuft (Wray et al. 2005, Ghaneh et al. 2007, Michl et al. 2006, Schima et al. 2007). Oft wird allerdings festgestellt, dass die MRT der CT bei der Darstellung von Lebermetastasen überlegen ist (Guthrie und Sheridan 2008, Alexakis et al. 2004a, Schima et al. 2007).

Die **Magnetresonananzcholangiopankreatografie** (MRCP) wird nicht regelhaft im Rahmen der Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine Raumforderung in der Bauchspeicheldrüse eingesetzt, da sich mit ihr keine weitere Erhöhung der Genauigkeit im Vergleich zur MRT erzielen lässt (nach Adamek et al. 2000 Sensitivität 84%, Spezifität 94%). Eher ungeeignet ist sie sogar zur Identifikation von malignen Veränderungen. Indiziert ist die MRCP allerdings bei Patienten mit obstruktivem Ikterus zur Darstellung der Gangsysteme, bei denen keine ERCP möglich ist wie zum Beispiel nach Billroth II – Magenresektion (Michl et al. 2006).

4.1.2.4 Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Der EUS wird in der Literatur als sehr wertvolle Methode der Diagnostik beschrieben. Die Nützlichkeit des EUS wird dabei ähnlich der der CT eingeschätzt („Standardmethode zur Darstellung des Pankreas“, Michl et al. 2006). Dies bestätigen die in Studien erreichten Sensitivitäten (Tabelle 6). Im Vergleich zur CT wird auf eine hohe Sensitivität auch bei kleinen Tumoren (2-3 mm) verwiesen (Ghaneh et al. 2007, Michl et al. 2006). Außerdem ist eine sehr gute Beurteilung der Gefäßinvasion möglich (Loos et al. 2009, Alexakis et al. 2004a, Michl et al. 2006). Der Vorteil im Vergleich zum transabdominellen Ultraschall liegt auf der Hand. Aufgrund der räumlichen Nähe des Schallkopfes zum Pankreas werden wesentlich geringere Eindringtiefen als bei der transabdominellen Methode benötigt. So können höhere Frequenzen mit gleichzeitig besserer Auflösung verwendet werden. Maligne Veränderungen erscheinen im EUS als inhomogene echoarme Masse. Eine weitere Verfeinerung der Methode stellt die sogenannte intraduktale Ultrasonografie dar, mit der Pankreas- und Gallengang sonografisch beurteilt werden können. Hocke et al. (2012) berichten zudem über exaktere Ergebnisse bei Verwendung der kontrastmittelverstärkten Endosonografie.

Tabelle 6: Sensitivitäten und Spezifitäten von EUS

Quelle	Sensitivität	Spezifität	zitierte Studien
[1]	97%	-	[5]
[2]	98%	-	[6]
[3]	95%	80%	[7], [8]
[4]	90%	92%	-

[1] – Michl et al. (2006), [2] – Guthrie und Sheridan (2008), [3] – Alexakis et al. (2004a), [4] – Hocke et al. 2012, [5] – Hunt und Faigel (2002), [6] – DeWitt et al. (2004), [7] – Mertz et al. (2000), [8] – Glasbrenner et al. (2000),

Als problematisch wird die Diagnostik bei gleichzeitigem Vorhandensein von malignem und entzündetem Gewebe angesehen, was den Wert der Methode mindert (Michl et al. 2006). Überdies bedingt die begrenzte Eindringtiefe ins Gewebe eine verminderte Sensitivität bei der Evaluation von Leber- oder peritonealen Metastasen sowie des distalen Lymphknotenstatus (Loos et al. 2009, Alexakis et al. 2004a). Besondere Bedeutung hat der EUS im Rahmen der Biopsie vor einer neoadjuvanten Therapie (Abschnitte 4.1.2.8 und 4.1.3).

4.1.2.5 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

Mit der ERCP ist die Darstellung von Veränderungen am Gallen- und Pankreasgangsystem möglich. Tumoröse Raumforderungen und eine Gefäßinvasion hingegen sind nicht direkt darstellbar. Zahlreiche Studien berichten von einer hohen Sensitivität und Spezifität der ERCP bei der Diagnose des Pankreaskarzinoms (Tabelle 7). Hier spielt sicher eine große Rolle, dass Pankreaskarzinome meist dukталen Ursprungs sind. Aufgrund der enormen Entwicklung der non-invasiven Bildgebung in den letzten Jahren und möglicher Komplikationen der ERCP (Blutungen, Pankreatitis, Darmperforation) sollte diese Methode allerdings nicht routinemäßig in der Diagnostik angewendet werden (Wray et al. 2005, Ghaneh et al. 2007, Brand 2004, Yang et al. 2005). Die Methode der Wahl ist sie allerdings nach wie vor bei Patienten mit obstruktivem Ikterus, die einen Stent bekommen sollen oder nicht operiert

werden können (Wray et al. 2005, Michl et al. 2006). Es wird darauf hingewiesen, dass Stents nicht routinemäßig vor einer Operation eingesetzt werden sollten (Wray et al. 2005), sondern nur, wenn eine Operation nicht unmittelbar möglich ist beziehungsweise eine Cholangitis besteht (Loos et al. 2009).

Tabelle 7: Sensitivitäten und Spezifitäten der ERCP

Quelle	Sensitivität	Spezifität	zitierte Studien
[1]	70-82%	88-94%	[4, 5, 6, 7, 8]
[2] und [3]	92%	96%	[9]

[1] – Ghaneh et al. (2007), [2] – Brand (2004), [3] – Michl et al. (2006), [4] - DeWitt et al. (2006), [5] – Ghaneh et al. (2005), [6] – Hanninen et al. (2005), [7] – Hanninen et al. (2002), [8] – Agarwal et al. (2004), [9] – Niederau und Grendell (1992)

4.1.2.6 Positronenemissionstomographie (PET)

Die Nützlichkeit der PET zur Diagnostik ist umstritten. So stellen Michl et al. (2006) fest, dass die PET auch bei unklaren CT-Befunden keine weiteren Erkenntnisse bringt. Eine andere Quelle hingegen negiert dies und weist auf die Nützlichkeit der PET bei mehrdeutigen CT-Befunden hin (Yang et al. 2005). Andere Autoren äußern sich nicht zum Einsatz der PET beziehungsweise schreiben ihr einen „unklaren Stellenwert“ zu (Wray et al. 2005). Überdies wird oft eine vergleichsweise niedrige Spezifität beschrieben. So können falsch-negative Befunde bei Patienten mit Diabetes gestellt werden. Fälschlicherweise positive Ergebnisse sind demgegenüber bei entzündetem Gewebe durch eingewanderte Leukozyten mit hoher metabolischer Aktivität möglich. Einigkeit hingegen besteht bei der hohen Sensitivität der PET bei der Identifizierung von Fernmetastasen (Yang et al. 2005, Alexakis et al. 2004a, Michl et al. 2006) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Sensitivitäten und Spezifitäten der PET

Quelle	Sensitivität	Spezifität	zitierte Studien
[1]	85-98%	53-93%	[6]
[2]	71-87%	64-80%	[7]
[3]	96%	65%	[8]
[4]	71-92%	64-94%	[9], [10], [11]
[5]	89%	69%	[12]

[1] – Wray et al (2005), [2] – Ghaneh et al. (2007), [3] – Freelove und Walling (2006), [4] – Michl et al. (2006), [5] – Schima et al. (2007), [6] - Berberat et al. (1999a), [7] – Lytras et al. (2005), [8] – Nakamoto et al. (2000), [9] – Sandler et al. (2000), [10] Rose et al. (1999), [11] – Friess et al. (1995), [12] – Heinrich et al. (2005)

Die geringe anatomische Information der PET kann durch die Verwendung von integrierten **PET/CT**-Geräten ausgeglichen werden (Michl et al. 2006). Die in verschiedenen neueren Studien mittels PET/CT erreichte Genauigkeit bei der Diagnostik von Tumoren des Pankreas gibt Tabelle 9 an.

Die Autoren eines kürzlich erschienenen Review-Artikels (Dibble et al. 2012) unterstreichen den Wert des PET/CT beim initialen Staging. Sie weisen ebenso darauf hin, dass die aktuelle Studienlage keine Aussage zum Nutzen des PET/CT zur Planung von operativen Eingriffen und Radiotherapie zulässt. Die Autoren vermuten allerdings, dass sich das PET/CT im Zuge der weiteren technischen Verbesserung der Geräte zur diagnostischen Methode der Wahl beim Management von Pankreastumoren entwickeln könnte.

Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert bei Verwendung von PET/CT (Dibble et al. 2012)

Quelle	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
Heinrich et al. (2005)	89%	69%	91%	64%
Schick et al. (2008)	89%	74%	83%	82%
Kauhanen et al. (2009)	85%	94%	94%	85%
Buchs et al. (2011)	88%	56%	88%	56%

4.1.2.7 Laparoskopie

Der Einsatz der Laparoskopie (mit und ohne Ultraschall) bei Diagnostik und Staging wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So spielt sie nach Michl et al. (Michl et al. 2006) nur eine untergeordnete Rolle, wohingegen ihr Wray et al. (2005) eine konkrete Indikation zuordnen (siehe unten).

Einigkeit besteht demgegenüber bei der Nützlichkeit der Laparoskopie zur Identifizierung von versteckten Metastasen in Leber und Peritoneum, welche durch andere Diagnostikmethoden übersehen wurden (Freelove und Walling 2006, Brand 2004, Alexakis et al. 2004a). So kann bei Patienten mit einer Peritonealkarzinose auf die Durchführung einer für den Patienten belastenden Laparotomie verzichtet werden. Es wird berichtet, dass Metastasen bis zu einer Größe von 1 mm gefunden werden können (Yang et al. 2005). Die Laparoskopie findet in 8–24% (Yang et al. 2005) beziehungsweise 10–35% (Alexakis et al. 2004a) der Fälle Metastasen, wenn andere bildgebende Verfahren keinen Hinweis auf ein Vorliegen von Metastasen ergaben.

Während Ghaneh et al. (2007) und Loos et al. (2009) auf den bevorzugten Einsatz der Laparoskopie bei hohen Blutserumkonzentrationen des Tumormarkers CA19-9 (Abschnitt 4.1.2.9) hinweisen, postulieren Wray et al. (2005) klare Indikationen für die Durchführung einer Laparoskopie, nämlich wenn der Primärtumor >3 cm ist, bei präoperativen Serumkonzentrationen des CA19-9 >1000 U/ml oder bei unklaren CT-Befunden von Metastasen. Die genannten drei Faktoren wurden in einer neueren Studie an der Universität von Cincinnati als Prädiktoren für das Vorhandensein von versteckten Metastasen identifiziert (Wray et al. 2005).

4.1.2.8 Histologie/Biopsie

Einen Überblick über den aktuellen Stand der präoperativen Gewebediagnostik bei Pankreastumoren geben Hartwig et al. (2009). Es wird dabei generell unterschieden zwischen perkutaner Biopsie (CT- oder ultraschallgesteuert) und endoskopischer ultraschallgesteuerter Feinnadel-Aspiration (EUS-FNA, Sensitivitäten, Spezifitäten und Genauigkeiten der beiden Methoden sind

vergleichend in Tabelle 10 aufgelistet). Indiziert ist eine Biopsie bei Patienten mit geplanter palliativer oder neoadjuvanter Chemotherapie („wenn das Ergebnis die Therapie bestimmt“, Löhr und Klöppel 2005). Die Methode der Wahl ist die EUS-FNA. Nicht empfohlen wird hingegen eine präoperative Biopsie bei potenziell kurativ operablen Patienten. Gewarnt wird hier vor möglichen Komplikationen und falsch-negativen Ergebnissen von bis zu 20% (Hartwig et al. 2009). Zudem ist bei dieser Methode auch immer eine Verschleppung von Tumorzellen möglich (sogenannte „Impfmetastasen“). Aus den genannten Gründen steht man Biopsien jedweder Art bei potenziell resektablen Befunden aus chirurgischer Sicht sehr kritisch und eher ablehnend gegenüber.

Tabelle 10: Sensitivitäten, Spezifitäten und Genauigkeiten von perkutaner Biopsie und EUS-FNA im Vergleich (Hartwig et al. 2009)

Methode	Anzahl ausgewerteter Studien	Sensitivität	Spezifität	Vorhersage- genauigkeit
Perkutane Biopsie	21	87% (45-100)	100% (91-100)	84% (61-98)
EUS-FNA	28	83% (54-95)	100% (71-100)	88% (65-96)

EUS-FNA - Endoskopische ultraschallgesteuerte Feinnadel-Aspiration

4.1.2.9 Tumormarker

Der am häufigsten verwendete Tumormarker ist das Glykoprotein CA19-9. Die Serumkonzentration des Glykoproteins CA19-9 kann bei einer ganzen Reihe von Karzinomen (zum Beispiel Pankreas-, Bronchial- oder hepatozelluläres Karzinom) erhöht sein. Empfohlen wird die Verwendung des CA19-9 zur Prognoseabschätzung, Therapiekontrolle, Rezidivsuche und Diagnosebestätigung (Freelove und Walling 2006, Michl et al. 2006, Schima et al. 2007). Nicht geeignet dagegen ist das CA19-9 zum Screening und zur Erstdiagnose (unter anderem Loos et al. 2009, Schima et al. 2007).

Schwächen hat das CA19-9 unter anderem bei kleinen Karzinomen. Nur 50% der Karzinome <2 cm sind mit einer erhöhten Serumkonzentration verbunden. Außerdem sind 4-15% der Bevölkerung aus genetischen Gründen nicht in der Lage, CA19-9 zu synthetisieren. Überdies ist das CA19-9 oft erhöht bei nicht malignen Prozessen wie Cholestase und verschiedenen entzündlichen Zuständen (Michl et al. 2006). Möglicherweise bessere Prädiktoren für das Pankreaskarzinom (Beta-hCG, CA72-4, Osteopontin, REG4) befinden sich derzeit noch in der Evaluationsphase (Ghaneh et al. 2007, Freelove und Walling 2006).

Die bei Verwendung des CA19-9 zur Diagnostik in verschiedenen Studien erreichte Genauigkeit enthält Tabelle 11.

Tabelle 11: Sensitivitäten und Spezifitäten des Tumormarkers CA19-9

Quelle	Sensitivität	Spezifität	zitierte Studien
[1]	70-90%	90%	[5]
[2]	50-75%	83%	[6]
[3]	67-92%	68-92%	[7], [8], [9], [10]
[4]	81%	-	[11]

[1] – Ghaneh et al. (2007), [2] – Freelove und Walling (2006), [3] – Michl et al. (2006), [4] – Schima et al. (2007), [5] – Ghaneh et al. (2003), [6] – Louhimo (2004), [7] – Pasquali et al. (1987), [8] – Benini et al. (1988), [9] – Malesci (1987), [10] – Paganuzzi (1988), [11] – DelMaschio (1991)

4.1.2.10 „One stop shop“-MRT

Eine globale MRT-Diagnostik bestehend aus MRT, MRCP und 3-D-Magnetresonanzangiografie (MRA) zur gleichzeitigen Darstellung der Gallenwege, der Oberbauchorgane und der arteriellen sowie venösen Gefäße wird als „One stop shop“-Vorgehen bezeichnet. Gaa et al. (2001) kamen um die Jahrtausendwende zu dem Resümee, dass die globale MRT-Diagnostik „dem Chirurgen in einer circa 30-minütigen Untersuchung übersichtlich und nichtinvasiv alle notwendigen Informationen vor einer geplanten

Pankreasoperation gibt“ (Tabelle 12). Dadurch kann auf weitere Untersuchungen wie CT, ERCP und Angiografie verzichtet werden. Zudem gingen die Autoren von einer zukünftigen Kostenersparnis aus.

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität beim kombinierten Einsatz von MRT, MRCP und MRA (Schima und Ba-SSalamah 1999, Gaa et al. 1999, Vahldiek et al. 1999)

	Sensitivität	Spezifität
Extrapankreatische Tumorausbreitung	93,3%	96,8%
Lymphknotenstatus	75,0%	86,4%
Lebermetastasen	100%	91,7%
Lokale Gefäßinfiltration	81,0%	96,0%

In der aktuellen Literatur finden sich allerdings keine Hinweise auf einen verbreiteten regelhaften und routinemäßigen Einsatz des „One stop shop“-MRTs im Rahmen von Diagnostik und Staging von Pankreastumoren.

Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Merkmale der einzelnen diagnostischen Methoden

	Minimal detektierbare Tumorgröße	Hohe Sensitivität bei	Negative Aspekte der Methoden	Routine- mäßiger Einsatz?	Empfehlung/Einschätzung
OBS	ca. 10 mm	großen Tumoren	vom Untersucher abhängig	✓	gebräuchliche Methode zur initialen Bewertung
CT	ca. 5 mm	Beurteilung der Tumorerinvasion	unsicher bei kleinen Tumoren	✓	wichtigste diagnostische Methode
MRT		Lebermetastasen	zeit- und kostenintensiv	(✓)	Einsatz bei unklaren CT-Befunden beziehungsweise Kontraindikation gegen eine CT
EUS	ca. 2–3 mm	kleinen Tumoren	geringe Eindringtiefe in Gewebe	✓	wichtige Methode, ähnliche Bedeutung wie CT
ERCP		Veränderungen an Gangsystemen	mögliche Komplikationen		Einsatz bei obstruktivem Ikterus (Stent) oder Kontraindikation gegen Operation
MRCP		Veränderungen an Gangsystemen	zeit- und kostenintensiv		Einsatz bei Kontraindikation gegen ERCP
PET und PET/CT		distalen Metastasen	niedrige Spezifität		eher untergeordneter Stellenwert, PET/CT zukünftig eventuell mit steigender Bedeutung
Laparoskopie	ca. 1 mm	Peritonealkarzinosen, Lebermetastasen	mögliche Komplikationen		Bedeutung derzeit umstritten, Stellenwert aber eher rückläufig
Biopsie			falsch-negative Ergebnisse		indiziert vor geplanter palliativer oder adjuvanter Chemotherapie
Tumormarker		großen Tumoren	niedrige Sensitivität bei kleinen Tumoren		Einsatz zu Prognoseabschätzung, Therapiekontrolle, Rezidivsuche, kein Einsatz zum Screening

4.1.2.11 Empfehlungen der S3-Leitlinie (AWMF 2010)

Allgemein „Bei folgenden neu aufgetretenen Symptomen sollte eine pankreaskarzinomspezifische Diagnostik durchgeführt werden: Oberbauch- und Rückenschmerzen (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, starker Konsens), schmerzloser Ikterus (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens), akute Pankreatitis unklarer Ätiologie bei Patienten > 50 Jahre“ (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, Konsens).

Primärdiagnostik „Diagnostische Verfahren der ersten Wahl zur Detektion des Pankreaskarzinoms sind die Oberbauchsonographie, die Endosonographie, die Multidetektor-CT-Untersuchung sowie die MRT in Kombination mit der MRCP. Es sollte jenes Verfahren eingesetzt werden, mit dem in einer gegebenen Einrichtung die größte Expertise besteht.“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3, Konsens).

Labordiagnostik „Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA 19-9 Untersuchung durchgeführt werden“ (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 2a, mehrheitliche Zustimmung).

Zytologie „Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang hat bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom eine zu niedrige Sensitivität. Es wird auch nicht empfohlen, aus dem Pankreasgang Bürstenzytologien zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms zu entnehmen. Deswegen ist eine ERCP zur Gewebediagnostik des Pankreaskarzinoms nicht indiziert“ (Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens).

Biopsie „Bei Vorliegen einer potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderung im Pankreas sollte primär die Resektion erfolgen. Eine endosonographisch gesteuerte Biopsie kann dann durchgeführt werden, wenn es differentialdiagnostische Hinweise gibt, die das Vorgehen ändern würden wie zum Beispiel Metastasenverdacht bei einem anderen Malignom in der Vorgeschichte“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2, Konsens). „Vor der Durchführung einer spezifischen palliativen Therapie ist eine bioptische Diagnosesicherung obligat, unabhängig davon, ob es sich um ein lokal

fortgeschrittenes, inoperables oder um ein metastasiertes Pankreaskarzinom handelt“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2A, starker Konsens)

Präoperative Ausbreitungsdiagnostik „Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung beziehungsweise zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektorcomputertomographie und die Endosonographie zu bevorzugen“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, Konsens). „Zur Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung ist die Abdomensonographie obligat. Die abdominelle Multidetektor-CT ist dann obligat, wenn in der Abdomensonographie keine systemische Metastasierung nachgewiesen wurde beziehungsweise wenn in Studiensituationen die Bildgebung nach RECIST-Kriterien (Response-Evaluation-Criteria In Solid Tumors) erwünscht ist. Eine Röntgen-Thorax-Untersuchung gehört obligat zum Tumorstaging. Die MRT wird auch für die Untersuchung der systemischen Tumorausbreitung als fakultativ gewertet, wie auch das Thorax-CT zur Staging-Untersuchung. Die Endosonographie, ERCP und MRCP sowie Skelettszintigraphie werden nicht zum Tumorstaging herangezogen. Die FDG-PET Untersuchung hat ebenso wie die Mikrometastasendiagnostik aus Vollblut aktuell keinen Stellenwert in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik“ (Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 2b, Konsens). „Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen“ (Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 2b, Konsens).

4.1.3 Neoadjuvante Therapie

Der potenzielle Nutzen einer neoadjuvanten Therapie liegt in der Steigerung der R0-Resektionsrate (nach Brunner et al. 2003, Snady et al. 2000 und Wilkowski et al. 2003, Erhöhung um 10-20%), der Verminderung von Lokalrezidiven und der Senkung der Rate an Fernmetastasen (Brunner und Sauer 2007). Bisher liegen allerdings keine abgeschlossenen, prospektiv randomisierten Phase-III-Studien zu diesem Konzept vor. Diesbezüglich problematisch sind vor allem Studienziele und Studiendesign, so fehlen beispielsweise standardisierte Kriterien zur Feststellung der Resektabilität/Irresektabilität als Startpunkt (Ghaneh et al. 2008). Die Ergebnisse von Phase-II-Studien, wie zum Beispiel in den Serien von Snady et

al. (2000) und Wolff et al. (2002) sowie weiteren Erfahrungsberichten, deuten allerdings auf die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie hin (Klautke und Brunner 2008).

Eine neoadjuvante Therapie als routinemäßige Behandlungsoption kann allerdings derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden (Ghaneh et al. 2006, 2008).

Empfehlung der S3-Leitlinie (AWMF 2010) „Eine neoadjuvante Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie ist derzeit beim Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht indiziert. Dies gilt für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren sowie für Patienten mit T4-Tumoren“ (Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 3, Konsens).

4.1.4 Chirurgische Therapie

4.1.4.1 Operationsverfahren

4.1.4.1.1 Tumore des Pankreaskopfes

Zwei unterschiedliche Operationsverfahren werden heute routinemäßig zur Entfernung von Pankreaskopfkarzinomen durchgeführt, die **klassische Kausch-Whipple Operation (KW)** und die **pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD)**. Diener et al. (2008) untersuchten die Effektivität der beiden Methoden hinsichtlich Krankenhausmortalität, Überlebenszeit, Morbidität, Operationszeit und intraoperativem Blutverlust im Rahmen eines systematischen Cochrane-Reviews. Sie fanden keine Evidenz für signifikante Unterschiede im Hinblick auf die untersuchten Parameter. Die Operationszeit (im Mittel minus 68 Minuten) allerdings war bei der pyloruserhaltenden Operation signifikant geringer. Sie schlussfolgerten, dass es derzeit insgesamt keine Evidenz für einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden gibt. Unklar ist zudem, ob die weniger radikale pyloruserhaltende Whipple Operation zu höheren Rezidivraten führt und wie sich der Erhalt des Pylorus auf die Lebensqualität auswirkt.

Empfehlung der S3-Leitline (AWMF 2010) „Bezüglich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind beide Verfahren (pyloruserhaltende versus magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie (klassisch)) gleichwertig“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, Konsens).

Magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie (Klassische Kausch-Whipple Operation, KW) Diese Technik wurde bereits 1912 von Kausch entwickelt und 1935 von Whipple verfeinert (Diener et al. 2008, Kausch 1912, Whipple 1935). Hierbei wird zunächst die Bauchspeicheldrüse links der Vena portae/Vena mesenterica superior durchtrennt. Daraufhin erfolgt die en-bloc-Resektion von Pankreaskopf, Processus uncinatus, Duodenum, Gallenblase, Ductus choledochus sowie der distalen Hälfte des Magens mit rechtsseitigem Omentum majus (siehe Abbildung 2). Außerdem werden bei dem Eingriff die peripankreatischen Lymphknoten und die Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale entfernt. Bei sehr großen Tumoren ist zudem eine Ausdehnung der Resektionsebene über die Pfortaderebene hinaus möglich. Die Rekonstruktion erfolgt entweder durch eine Anastomose des Pankreasrestes in den Magen oder durch Anschluss an das Jejunum (Loos et al. 2009, siehe Abschnitt 4.1.4.5).

Pylorusershaltende partielle Pankreatikoduodenektomie (PPPD) Eingeführt wurde dieses Verfahren bereits 1944 von Watson (Watson 1944). Eine weitere Verbreitung erfuhr das Verfahren seit 1980 durch die Arbeiten von Traverso und Longmire (Traverso und Longmire 1980). Im Gegensatz zur klassischen Kausch-Whipple-Prozedur bleibt der gesamte Magen mitsamt seiner neurovaskulären Versorgung und inklusive Pylorus erhalten (siehe Abbildung 2). Das Operationsverfahren gliedert sich in 3 wesentliche Schritte (Glanemann et al. 2008a):

1. Klärung der Tumorresektabilität (siehe auch Abschnitt 4.1.4.2),
2. Durchführung der Tumorresektion inklusive Lymphadenektomie und, falls erforderlich und möglich, venöse Gefäßresektion,

3. Durchführung der gastrointestinalen Rekonstruktion (siehe Abschnitt 4.1.4.5).

Nach Eröffnung der Bauchhöhle und Exploration auf metastatische Absiedlungen wird mittels Kocher-Manöver der Pankreaskopf mobilisiert. Danach erfolgt die Eröffnung der Bursa omentalis. Nun kann beurteilt werden, ob eine Infiltration des Magens beziehungsweise des postpylorischen Duodenums vorliegt. Anschließend folgt die Präparation des Ligamentum hepatoduodenale mit Darstellung und Begutachtung von Arteria hepatica communis, Arteria hepatica propria, Arteria gastroduodenalis, Vena portae und Ductus choledochus. Die oftmals kritische Stelle bezüglich der Resektabilität wird abschließend beurteilt, indem die Vena portae unterhalb des Pankreas und die Vena mesenterica superior dargestellt werden. Zuletzt wird das Pankreas untertunnelt und leicht angehoben.

Die Tumorsektion beginnt mit dem Absetzen von Duodenum, Ductus choledochus und Pankreas oberhalb der Vena portae. Um tumorfreie Schnittränder zu gewährleisten (R0-Situation), müssen Schnellschnittuntersuchungen am Gallengangs- und Pankreasabsetzungsrand erfolgen. Liegt zudem eine (vermeintliche) Infiltration der Pfortader vor, ist analog zur klassischen Kausch-Whipple Operation in der Regel eine Resektion mit dem Ziel einer R0-Situation angezeigt.

Im letzten Schritt erfolgt nun die Wiederherstellung der Magendarmpassage. Hierzu stehen verschiedene Anastomosentechniken zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.1.4.5 und Abbildung 2). Das verbliebene Pankreas wird entweder als End-zu-Seit-Pankreatojejunostomie mit dem Dünndarm oder als End-zu-Seit-Pankreatogastrostomie mit der Magen hinterwand anastomosiert. Der Ductus choledochus wird in der Regel mit dem proximalen Jejunum verbunden (End-zu-Seit-Hepatikojejunostomie). Die Anastomose des postpylorischen Duodenums erfolgt mit dem Jejunum über eine End-zu-Seit-Duodenojejunostomie („Traverso-Longmire-Technik“) oder End-zu-End-Duodenojejunostomie („Imanaga-Technik“).

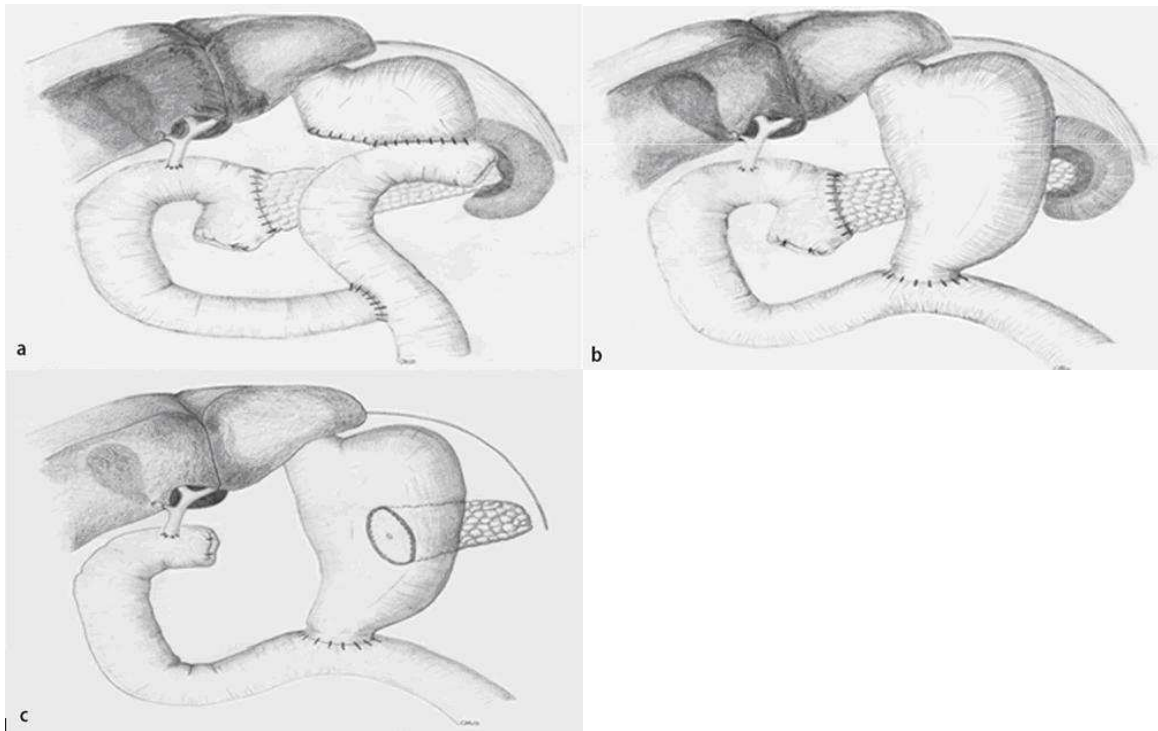


Abbildung 2: a) Klassische Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple b) pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire mit Anlage einer Duodenojejunostomie, Hepatikojejunostomie und Pankreatojejunostomie beziehungsweise c) Pankreatogastrostomie (Glanemann et al. 2008a, mit freundlicher Genehmigung von Springer Science+Business Media)

4.1.4.1.2 Tumore des Pankreasschwanzes

Empfehlung S3-Leitline (AWMF 2010) „Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3, Konsens).

Die erste Pankreaslinksresektion (PL) mit Splenektomie wurde bereits 1882 von Trendelenburg in Bonn durchgeführt. Weiterentwickelt wurde die Technik in den darauffolgenden Jahren von James Mayo (1913). Eine milzerhaltende Pankreaslinksresektion (MEPL) wurde erstmals 1943 von Pierre Mallet-Guy und Alphonse Vachon postuliert (Mallet-Guy und Vachon 1943). Die vorerst letzte bedeutende Weiterentwicklung erfuhr die Operationsmethode der PL durch die Vorstellung einer MEPL mit Resektion der Vasa splenica (Blutversorgung nach Resektion über Vasa gastrica breves und die Vasa

gastroepiploica sinistra) durch Andrew Warshaw im Jahre 1988 (MEPL-VSx, Warshaw 1988).

Gemeinsam ist den genannten Operationstechniken die Eröffnung der Bursa omentalis durch das Ligamentum gastrocolicum. Danach erfolgt nach Aufsuchen der Vena-mesenterica-/Vena-portae-Achse die Präparation von Truncus coeliacus und Arteria splenica am obersten Rand der Bauchspeicheldrüse. Abschließend wird der Magen nach kranial geklappt. Die weiteren wichtigen Operationsschritte sind dann (Chromik et al. 2008):

- PL: En-bloc-Resektion von Pankreasschwanz, Vasa splenica, Milz, Arteriae gastricae breves und Zufluss aus der Arteria splenica zur Arteria gastroepiploica sinistra,
- MEPL: Der Pankreasschwanz wird von den darunter liegenden Vasa splenica disseziert. Gefäße und Milz bleiben erhalten,
- MEPL-VSx: Die Vasa splenica werden proximal und distal ligiert und mit dem Pankreasschwanz entfernt. Unbedingt erhalten werden müssen Arteria gastroepiploica sinistra und die Vasa gastricae breves.

Zentraler Punkt ist der sichere Verschluss des Pankreasstumpfes. Hier ist im Besonderen noch Gegenstand der Forschung, ob dazu ein Linearstapler zu verwenden ist oder der handgenähten Technik der Vorzug gegeben werden sollte (siehe Abschnitt 4.1.4.5.2, Welsch et al. 2008a, Kleeff et al. 2007, Knaebel 2005).

Der Erhalt der Milz liefert einen wichtigen Beitrag zur Verhinderung von postoperativen Komplikationen und immunologischen Beeinträchtigungen. Bedeutsam sind hier vor allem ein durch Splenektomie erhöhtes Malignomrisiko, eine Thrombosegefahr durch Erhöhung der Thrombozytenzahl und eine erhöhte Inzidenz von Infektionen mit bekapselten Bakterien wie beispielsweise *Streptococcus pneumoniae* („overwhelming postsplenectomy infection OPSI“).

Im Fall eines malignen Tumors allerdings sollte aus onkologischen Gründen generell eine PL mit Splenektomie erfolgen (Chromik et al. 2008). Neben den beschriebenen Komplikationen stellt die Pankreasfistel (siehe Abschnitt 4.1.4.8) die bedeutsamste Komplikation nach PL dar (Deoliveira et al. 2006).

4.1.4.1.3 Tumore des Pankreaskorpus

Empfehlung S3-Leitlinie (AWMF 2010) „Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3, Konsens).

Darüber hinaus wird die totale Pankreatektomie in folgenden Situationen in Erwägung gezogen (Keck und Hopt 2008):

- bei IPMN mit diffuser Beteiligung des Hauptgangs,
- bei invasiven Karzinomen auf dem Boden einer IPMN,
- bei neuroendokrinen Tumoren,
- bei familiärem Pankreaskarzinom und Tumornachweis,
- bei fortgeschrittenen Adenokarzinomen, wenn eine R0-Situation erreicht werden kann,
- bei konservativ nicht beherrschbaren Komplikationen der Pankreasanastomose nach Pankreaskopfresektion,
- bei extrem weichem Pankreas mit hoher Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz (Welsch et al. 2008a).

Die erste totale Pankreatektomie wurde 1954 von Ross und im gleichen Jahr von Porter beschrieben (Ross 1954). Sie ist technisch einfacher zu realisieren als die bisher vorgestellten Verfahren, da durch die komplette Entfernung der Bauchspeicheldrüse keine Anastomose mit dem Pankreasrest notwendig ist. Mit der schwerwiegenden Komplikation Pankreasfistel muss hier also nicht gerechnet werden. Typisch ist dagegen die Ausbildung eines schwer beherrschbaren sogenannten „Brittle-Diabetes“ (Tattersall 1997) durch das

Fehlen aller pankreatischen Hormone wie Insulin, Glukagon und pankreatisches Polypeptid. Diese Form des Diabetes kann unter Umständen auch mit Hilfe moderner Insuline nur schwer einstellbar sein (Voulgari et al. 2012). Demgegenüber stellen Keck und Hopt (2008) fest, dass sich das Risiko einen manifesten Brittle-Diabetes zu entwickeln, durch den Einsatz moderner Verzögerungsinsuline deutlich verringert hat.

Die Rekonstruktion erfolgt üblicherweise durch End-zu-Seit-Hepaticojejunostomie und Gastroenterostomie. Zur Verminderung von postoperativen Komplikationen wird heute in der Regel versucht, Magen und/oder Milz zu erhalten.

4.1.4.2 Operabilität/Resektabilität

Die Evaluation der Operabilität respektive Resektabilität des Tumors spielt eine große Rolle. Sie erfolgt in enger Kooperation von Chirurgen, internistischen Onkologen und Radiologen in der Regel im Rahmen von Diagnostik und Staging (siehe Abschnitt 4.1.2). Es muss entschieden werden, ob ein Tumor ohne weiteres resektabel, möglicherweise nach neoadjuvanter Therapie (siehe Abschnitt 4.1.3) resektabel oder nicht resektabel ist.

Das Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom ist die Resektion im Gesunden („R0-Situation“, Wagner et al. 2004, Kahlert et al. 2008).

Bei der Beurteilung der Resektabilität spielen neben patientenspezifischen Faktoren wie der körperlichen Konstitution vor allem tumorspezifische Charakteristika eine Rolle, nämlich Gefäßinfiltration (Pfortader, Vena mesenterica superior, Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior) und das Vorliegen von Fernmetastasen.

4.1.4.2.1 Körperliche Konstitution des Patienten

Im Rahmen eines großen viszeralchirurgischen Oberbaucheingriffs, wie ihn die chirurgische Therapie eines Pankreaskarzinoms darstellt, werden präoperativ routinemäßig die kardiale, pulmonale, renale und hepatische Belastbarkeit geprüft. Deutliche Einschränkungen der Leistungsfähigkeit dieser Organe

stellen eine Kontraindikation dar. Das Alter per se dagegen ist keine Kontraindikation (Loos et al. 2009).

Empfehlung S3-Leitlinie (AWMF 2010) „Das Alter sollte kein Kriterium sein, einen Patienten von der Resektion eines Pankreaskarzinoms auszuschließen“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3, starker Konsens). „Komorbidität kann ein Kriterium sein, bei einem Patienten auf eine Resektion zu verzichten“ (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens).

4.1.4.2.2 Gefäßinfiltration

Traditionell stellte jede Art von Gefäßinfiltration eine Kontraindikation zur Durchführung einer Operation dar (Wray et al. 2005). Nach und nach hat allerdings ein Umdenken stattgefunden. So stellen Fietkau et al. (2012) fest, dass zu wenige Patienten mit Gefäßinfiltration operativ saniert werden. Die heute angewandten Operationsverfahren hängen unter anderem von der Tumorlokalisation, dem Infiltrationsausmaß und vom Gefäßtyp (Arterie oder Vene) ab (Kahlert et al. 2008). So kann bei nur semizirkumferenziellem Befall (<180°) eines Gefäßes vom **venösen Typ** eine tangentielle Resektion durchgeführt werden. Bei größerem Infiltrationsausmaß ist demgegenüber eine vollständige Resektion mit Rekonstruktion in Form einer End-zu-End-Anastomose möglich. Ist dies nicht direkt machbar, können künstliche Allografts oder autologe venöse Gefäße (Vena saphena magna, Vena jugularis interna, Vena renalis sinistra) interponiert werden. End-zu-End-Anastomose und bei Bedarf Interposition sind heutzutage bei Infiltration **arterieller Gefäße** ebenfalls technisch machbar (Leach et al. 1998, Tseng 2004, Yekebas 2008, Smoot et al. 2007). Hier kann die Interposition beispielsweise mit kryokonservierten Beckenarterien (blutgruppengleich) von Multiorganspendern erfolgen (Stitzenberg et al. 2008). Insgesamt ist die Resektion von Arterien aber Ausnahmefällen vorbehalten, da nach aktueller Studienlage unklar ist, ob ein zusätzlicher onkologischer Benefit im Sinne einer Erhöhung der Überlebensraten erreicht werden kann (Kahlert et al. 2008). Die so operierten Patienten sollten möglichst in Studien untersucht werden. Außerdem muss auf die Nachteile von Allografts in Infektsituationen (zum Beispiel aufgrund der

erfolgten Darmlumeneröffnung, Begleitchoolangitis oder postoperativen Komplikationen wie einer Anastomoseninsuffizienz) hingewiesen werden.

Venöse Gefäße (Pfortader und Vena mesenterica superior) Diese Gefäße sind durch die große räumliche Nähe zu Pankreaskopf und Processus uncinatus besonders gefährdet (Glanemann et al. 2008b).

Es herrscht weitestgehend Konsens darüber, dass eine Infiltration von Pfortader und/oder Vena mesenterica superior heutzutage kein Ausschlusskriterium mehr für eine Resektion darstellt und diese mit dem Ziel einer R0-Situation ohne Erhöhung der Morbidität beziehungsweise Mortalität erfolgreich durchgeführt werden kann (unter anderem Siriwardana und Siriwardana 2006, Tseng et al. 2006, Hirata et al. 2007, Glanemann et al. 2008b, Kahlert et al. 2008, Ramacciato et al. 2010). Allerdings werden verschiedene Einschränkungen diskutiert. So wird von den meisten Autoren darauf hingewiesen, dass diese anspruchsvolle Operation nur in Zentren mit ausreichender Expertise durchgeführt werden soll. Tseng et al. (2006) erwähnen zudem, dass die Infiltration nicht immer in der präoperativen Diagnostik nachweisbar sein muss. Daher sollte der Operateur unbedingt mit den Techniken der Gefäßresektion und –rekonstruktion vertraut sein. Überdies stellen Siriwardana & Siriwardana (2006) fest, dass eine Heilung auch mit operativer Gefäßresektion extrem unwahrscheinlich ist. Diesbezüglich wird von einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 7% berichtet.

Arterielle Gefäße (Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior, Arteria hepatica) Im Gegensatz zur Resektion venöser Gefäße ist die Datenlage mit wenigen Studien und kleinen Fallzahlen bei der arteriellen Gefäßresektion eher als schlecht einzuschätzen. Zudem sind die Ergebnisse kontrovers. So berichten zum Beispiel Nakao et al. (2006) von einer wesentlich höheren postoperativen Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne arterielle Resektion (35,7% zu 1,1%) sowie von ähnlich schlechten Langzeitüberlebensraten wie ohne Operation (0%). Auf der anderen Seite berichten Stitzenberg et al. (2008) und Yekebas et al. (2008) von gleichen mittleren Überlebensraten (15 beziehungsweise 20 Monate) ohne Anstieg von Morbidität beziehungsweise Mortalität. Settmacher et al. (2004) demonstrierten überdies, dass die

Rekonstruktion von Viszeralarterien ohne wesentliche Komplikationen möglich ist. Essenzielle Bedingung ist allerdings eine herausragende gefäßchirurgische Expertise des jeweiligen Operateurs.

Kahlert et al. (2008) schlussfolgern somit treffend, dass die arterielle Gefäßresektion zunächst in weiteren Studien evaluiert werden muss. Derzeit ist sie nur im Einzelfall zum Erreichen einer R0-Situation indiziert. Ein proximaler Befall der Arteria mesenterica superior und/oder des Truncus coeliacus stellen auch weiterhin eine Kontraindikation dar. Ein neuerer Review-Artikel aus dem Jahr 2011 kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die PPPD mit simultaner Resektion arterieller Gefäße noch immer mit einem schlechten perioperativen Outcome vergesellschaftet ist. Diesbezüglich wird von einer mittleren perioperativen Sterblichkeit von 53,6% berichtet. Einen zusätzlichen Überlebensvorteil kann die Resektion arterieller Gefäße allerdings im Vergleich zu einer palliativen Therapie ohne Operation bringen (Mollberg et al. 2011).

Empfehlung S3-Leitlinie (AWMF 2010) „Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen kann ein Pankreaskarzinom im Gesunden resektabel sein“ (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, Konsens).

„Die Infiltration der Pfortader sollte kein Ausschluss für eine Resektion sein. Die Infiltration der V. mes. sup. lässt seltener als diejenige der Pfortader eine Resektion im Gesunden zu“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3; Konsens).

„Die Infiltration des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior erlaubt fast nie eine Resektion im Gesunden“ (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens).

4.1.4.2.3 Fernmetastasen

Empfehlung S3-Leitlinie (AWMF 2010) „Im Falle des Nachweises von Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) verbessert die Resektion des Primärtumors die Prognose nicht und sollte deshalb im Regelfall unterbleiben“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3, Konsens).

4.1.4.3 Präoperative Cholestase/biliäre Drainage

Eine Ableitung der Galle bei Cholestase kann prinzipiell durch verschiedene Techniken erreicht werden: Einsetzen von Stents auf endoskopischem Weg, Stents/Drainage perkutan und chirurgische Drainage. Früher wurde bei Cholestase routinemäßig biliär drainiert, da man Bedenken hatte, Patienten mit Ikterus zu operieren. Klinische Studien deuteten aber darauf hin, dass diese Bedenken weitgehend unbegründet waren (Wray et al. 2005). In der Folge wurde daher verstärkt untersucht, ob eine präoperative biliäre Drainage möglicherweise zu einer Erhöhung der Morbidität beziehungsweise Mortalität im Rahmen der nachfolgenden Operation führt. Die Ergebnisse waren nicht eindeutig. Während beispielsweise Povoski et al. (1999) und Sohn et al. (2000a) von einer signifikanten Erhöhung von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit präoperativer biliärer Drainage berichten, stellten Pisters et al. (2001) dagegen keinen Unterschied zwischen den Gruppen fest. Alexakis et al. (2004a) schlussfolgern, dass es derzeit keine eindeutige Evidenz gibt, ob ein präoperatives Stenting eher schädlich oder eher nützlich in Bezug auf das chirurgische Outcome ist. Sewnath et al. (2002) sprechen der Methode sogar jeglichen Nutzen ab. Das aktuelle **Cochrane-Review** zu diesem Thema (Fang et al. 2012) kommt schließlich zum Ergebnis, dass eine präoperative biliäre Drainage bei Patienten mit obstruktivem Ikterus nicht regelhaft durchzuführen ist, da dieses Vorgehen noch nicht sicher etabliert ist und zu zusätzlichen Komplikationen (zum Beispiel Cholangitis) im Vergleich zu einer Operation ohne vorherige Drainage führen kann.

Eine routinemäßige Stentanlage ist nach aktueller Studienlage ebenfalls nicht indiziert. Stents sollten zur Linderung von Symptomen wie Pruritus sowie im neoadjuvanten Setting bei einer Verzögerung des operativen Eingriffs gezielt eingesetzt werden (Wray et al. 2005). Falls die Anlage eines Stents unabdingbar ist, sollte eine endoskopische Platzierung erfolgen (Sewnath et al. 2002). Die Autoren eines aktuellen Review-Artikels empfehlen dabei die Verwendung von kurzen (4-6 cm) Metallstents vor allem in Situationen, in denen eine Operation nicht unmittelbar bevorsteht (de Bellis et al. 2012).

Empfehlung S3-Leitline (AWMF 2010) „Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nicht regelhaft erfolgen, sondern nur, wenn eine Cholangitis vorliegt oder die Operation nicht sofort erfolgen kann“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3, Konsens).

4.1.4.4 Erweiterte Lymphadenektomie

Der Lymphknotenstatus stellt den wichtigsten Prognosefaktor bei Patienten mit komplett reseziertem Pankreaskarzinom dar (Kahlert et al. 2008). So wird bei positivem Status von 5-Jahres-Überlebensraten von nur 10% berichtet, wohingegen bei nicht befallenen Lymphknoten 25-30% der Patienten 5 Jahre überleben (Cameron 2006, Delcore 1996, Geer und Brennan 1993).

Die Anatomie der peripankreatischen Lymphknoten (LK) stellt sich wie folgt dar: Die Lymphe des anterioren Pankreaskopfes fließt im oberen Teil nach kranial zu den LK entlang der Arteria hepatica communis ab. Der untere Teil hingegen drainiert nach kaudal zu den LK um die Arteria mesenterica superior. Die gesamte Lymphe aus dem anterioren Bereich sammelt sich schließlich in einem gemeinsamen „Sammelknoten“, der zwischen Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior gelegen ist. Hier mündet auch die Lymphe des posterioren Teils des Pankreaskopfes. Pankreaskorpus und –schwanz drainieren demgegenüber entlang der Milzgefäße und der Arteria pancreatica inferior zu einem gemeinsamen LK links von Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior (Kahlert et al. 2008).

Bei der Whipple-Operation werden standardmäßig folgende LK entfernt: LK des Ligamentum hepatoduodenale, LK um die Arteria hepatica communis, LK um Pfortader, kranialer Anteil der LK der Vena mesenterica superior, Truncus coeliacus-LK rechts sowie rechte Hemizirkumferenz des Stammes der Arteria mesenterica superior (AWMF 2010).

Zur Senkung der Lokalrezidivrate wurde nun von verschiedenen Autoren, erstmals 1973 von Fortner (1973), eine erweiterte Lymphknotendisektion vorgeschlagen (Kahlert et al. 2008). Unterschieden wird hier die „radikale“ von der „ausgedehnten radikalen“ Pankreatikoduodenektomie in Abhängigkeit von

den entfernten LK. Neben den standardmäßig resezierten LK (siehe oben) werden bei der radikalen Variante die LK entlang von Arteria hepatica und Arteria mesenterica superior, zwischen Aorta, Arteria pancreaticoduodenalis inferior und Truncus coeliacus sowie der anterolateralen Aorta und Vena cava inferior entfernt. Die ausgedehnte radikale Pankreatikoduodenektomie schließt außerdem noch alle LK entlang der Aorta zwischen Diaphragma und Aortenbifurkation mit ein (Pedrazzoli 1999). Michalski et al. (2007a) fassten in einer Metaanalyse die Ergebnisse der drei wichtigsten (Farnell et al. 2005, Yeo et al. 2002, Pedrazzoli et al. 1998) prospektiven Studien (n=999 Patienten) zusammen. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine erweiterte Lymphadenektomie über den üblichen Standard hinaus nicht zu einer Verbesserung der Überlebensrate führt. Es konnte sogar ein Trend hin zu einer erhöhten Morbidität festgestellt werden. Zudem wird von einem gehäuften Auftreten von Diarrhö nach erweiterter Lymphadenektomie berichtet (Nimura et al. 2004). Die Anwendung der erweiterten Lymphadenektomie wird nur im Rahmen von Studien empfohlen. Pawlik et al. (2005) postulierten, dass nur etwa 0,3% aller Patienten mit einem Pankreaskarzinom von einer erweiterten Lymphknotenentfernung profitieren würden. Wray et al. (2005) vermuten, dass nur M1-negative Patienten mit N2-LK-Status und negativen Rändern profitieren könnten (rund 2% der Patienten).

Unabhängig davon stellten Esposito (2008) und Verbeke (2006) fest, dass mittels der erweiterten Variante mehr Tumore R0-reseziert werden könnten, nachdem Studien zeigen konnten, dass der überwiegende Anteil von Pankreaskarzinomen nur R1-reseziert wird.

Empfehlung S3-Leitline (AWMF 2010) „Ein Benefit der tatsächlich erweiterten Resektion konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Ziel einer jeden Resektion muss die R0-Resektion sein“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, Konsens).

4.1.4.5 Gastrointestinale Rekonstruktion (Anastomosentechniken)

Empfehlung S3-Leitline (AWMF 2010) Zum Thema Anastomosentechniken macht die Leitline keine Aussagen.

4.1.4.5.1 *Nach partieller Pankreatikoduodenektomie*

Die Anastomosierung des nach Resektion verbliebenen Pankreas mit dem Gastrointestinaltrakt wird heutzutage als schwierigster und kritischster Teil der Operation angesehen (Michalski et al. 2007b, Kleespies et al. 2008). Die häufigsten und folgenreichsten Komplikationen wie beispielsweise Pankreasfistel, Dehiszenz der Anastomose, Abszessbildung und septische Blutung gehen vom Pankreasrest aus (Kleespies et al. 2008). Die Pankreasanastomose stellt diejenige Anastomose mit der höchsten Komplikationsrate in der Bauchchirurgie dar und wird daher gelegentlich als die „Achillesferse“ der Pankreaschirurgie bezeichnet (Batignani et al. 2005). Mittlerweile wurden über 80 verschiedene Techniken zur pankreatoenterischen Rekonstruktion (Pankreatogastrostomie und Pankreatojejunostomie) vorgeschlagen (Shrikhande et al. 2005).

Pankreatojejunostomie Die Verbindung von Pankreas und Jejunum kann im Wesentlichen über zwei verschiedene Techniken erfolgen, die sogenannte Invaginationsanastomose und die sogenannte Duct-Mucosa-Anastomose. Überdies wird die Rekonstruktion in Abhängigkeit von der Lage der Jejunalschlinge als antekolisch, retrokolisch oder retromesenterisch bezeichnet.

Bei erstgenannter Technik wird der komplette Querschnitt der Schnittfläche des Restpankreas in die Jejunumschlinge eingestülpt. Dies geschieht entweder durch Anwendung der Dunking-Technik oder durch die Teleskoptechnik. Beim Dunking werden ungefähr 1,5 bis 2 cm der Pankreasschnittfläche im Jejunum versenkt, um so potenziell undichte Stellen zu umhüllen (Shrikhande et al. 2005). Problematisch kann diesbezüglich die Ausbildung einer ischämischen Pankreatitis durch Devaskularisierung und eine beeinträchtigte Wundheilung sein. Bei der Teleskoptechnik wird die jejunale Schlinge so verdreht, dass das Pankreasgewebe anstatt von Mukosa von Serosa bedeckt wird (Kleespies et al. 2008).

Bei der Duct-Mucosa-Methode hingegen wird primär nur der Pankreasgang mit der Schleimhaut des Jejunum verbunden, wodurch die Drainage des Pankreassekrets ausschließlich über den Gang erfolgt. Das verbleibende

Parenchym der Schnittfläche wird mit Jejunum bedeckt und vernäht (Kleespies et al. 2008).

Prospektive Studien stellten die Gleichwertigkeit beider Methoden hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Komplikationsrate fest (Bassi et al. 2003, Langrehr et al. 2005).

Studien beschäftigten sich zudem mit der Frage, ob eine antekolische Duodenojejunostomie der retrokolischen Variante vorzuziehen sei. Hintergrund ist die Hypothese, dass nach der pyloruserhaltenden Operation (PPPD) bei retrokolischer Rekonstruktion im Vergleich zur antekolischen Variante häufiger die Komplikation der verzögerten Magenentleerung auftritt. Bisherige Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien bestätigen diese Hypothese (Hartel et al. 2005, Tani et al. 2006). Tani et al. (2006) konstatieren, dass durch die antekolische Rekonstruktion die Komplikationsrate durch verzögerte Magenentleerung verringert wird und dadurch Morbidität und Verweildauer im Krankenhaus sinken. Zudem sei die antekolische Variante die sicherere Operation (Tani et al. 2006).

Pankreatogastrostomie Die exakte Prozedur zur Anastomosierung von Pankreas und Magen variiert von Zentrum zu Zentrum, beinhaltet im Wesentlichen aber folgende Schritte (Standop et al. 2009):

1. Blutstillung an der Schnittfläche des Pankreasrestes mit Hilfe von 4/0 PDS-Durchstechungsligaturen, danach Freipräparieren des Restpankreas über eine Strecke von ungefähr 20 bis 25 mm zirkulär,
2. Mobilisation des Restpankreas aus dem Retroperitoneum und Anspannen des Pankreasstumpfes mit Hilfe der Durchstechungsligaturen,
3. Anlegen einer 2–3cm breiten Tabaksbeutelnaht zirka 3–4cm aboral der Absetzungsebene an der Magenhinterwand,
4. Anbringen einer Gastrotomie innerhalb des Tabaksbeutels und Eröffnung der Klammernahtreihe am Magenabsetzungsrand,
5. Invagination des Pankreasstumpfes in das Magenlumen,

6. Verknoten des Tabaksbeutels, Magenaußenwand mit vier bis sechs Nähten (Monocryl 4/0) locker an das Retroperitoneum adaptieren, Anbringen von sechs bis acht Einzelknopfnähten (Monocryl 4/0) zwischen Submukosa und Pankreaskapsel,
7. Einbetten der Pankreatogastrostomie zwischen die biliodigestive Anastomose und die terminolaterale Gastrojejunostomie entweder als Omegaschlinge mit Braun'scher Fußpunktanastomose oder als Roux-Y Schlinge.

Neben der beschriebenen Tabaksbeutelnaht sind in der Literatur noch unzählige weitere Methoden und Vorschläge zur Anastomosierung von Pankreasrest und Magen zu finden. So beschreiben zum Beispiel Hyodo und Nagai (2000) sowie Ohigashi et al. (2008) eine teleskopartige Einstülpung der Pankreasschnittfläche mit Hilfe mehrerer, die gesamte Drüse durchgreifender Matratzennähte. Aranha et al. (1998) favorisieren demgegenüber die Verwendung von zirkulären, außen gestochenen Einzelknopfnähten. Ein Standardverfahren hat sich bisher in der Praxis allerdings nicht etabliert, vergleichende Studien fehlen (Kleespies et al. 2008).

Abbildung 3 illustriert die abgeschlossene Rekonstruktion einschließlich biliodigestiver Anastomose und Gastrostomie.



Abbildung 3: Schematische Darstellung von kompletierter Pankreatogastrostomie, biliodigestiver Anastomose sowie Gastroenterostomie über eine Omegaschlinge mit Braun'scher Fußpunktanastomose (modifiziert nach Standop et al. 2009)

Pankreatojejunostomie versus Pankreatogastrostomie Mit dieser Fragestellung beschäftigten sich zwei Metaanalysen aus dem Jahre 2006 beziehungsweise 2007. McKay et al. (2006) schlossen in ihre Metaanalyse insgesamt 11 Studien ein, davon 8 beobachtende Kohortenstudien, 2 prospektive Studien und 1 randomisierte kontrollierte Studie. Sie fanden einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Rekonstruktionstechniken bezüglich Auftretenshäufigkeit von Pankreasfisteln, Morbidität und Mortalität zu Lasten der Pankreatojejunostomie. McKay et al. (2006) merkten allerdings an, dass sich ihre Analyse hauptsächlich auf beobachtende Kohortenstudien stützt. Kurz darauf veröffentlichten Wente et al. (2007b) eine Metaanalyse zur selben Fragestellung. Im Unterschied zu McKay et al. (2006) schloss ihre Analyse allerdings insgesamt 16 Studien ein, davon 13 beobachtende Kohortenstudien und sogar 3 randomisierte kontrollierte Studien, wovon 2 erst kürzlich publiziert worden waren (Duffas et al. 2005,

Bassi et al. 2005b). Die Analyse der beobachtenden Kohortenstudien ergab auch hier einen signifikanten Vorteil für die Pankreatogastrostomie im Bezug auf Pankreasfisteln, intraabdominelle Flüssigkeitsansammlung, Galleleck und Mortalität. Die Autoren vermuten hier aber den Einfluss einer Publikationsbias auf die Metaanalyse. Die Untersuchung des Datenkollektivs der 3 randomisierten kontrollierten Studien (n=445 Patienten) allerdings konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Techniken feststellen. Interessanterweise führten in der Folge auch McKay und Kollegen eine Metaanalyse mit den 3 genannten randomisierten kontrollierten Studien durch und kamen wie Wente et al. (2007b) zu dem Schluss, dass nach aktueller Datenlage keine Rekonstruktionstechnik der anderen überlegen ist (Dixon et al. 2006). Zur Verbesserung der Evidenz sind weitere randomisierte kontrollierte Studien wünschenswert (McKay et al. 2006).

Michalski et al. (2007b) stellen zudem fest, dass die verwendete Anastomosentechnik mehr von persönlichen Präferenzen als von evidenzbasierter Medizin bestimmt wird. So verweisen zum Beispiel Standop et al. (2009) auf insgesamt 12 Vorteile der Pankreatogastrostomie gegenüber der Pankreatojejunostomie. Zahlreiche Autoren kommen zudem zum Schluss, dass die Erfahrung des Operateurs den größten Einfluss auf die Anastomosenheilung hat (Glanemann et al. 2008a, Michalski et al. 2007b). Eine bedeutende Rolle spielt in diesem Kontext die Expertise im Umgang mit Komplikationen (siehe Abschnitt 4.1.4.6), welche sich mit steigender Fallzahl in Zentren erhöht und so zu einer signifikanten Senkung der Mortalität führt (Finks et al. 2011).

4.1.4.5.2 Nach Pankreaslinksresektion

Die geeignete Technik zum Verschluss des Pankreasstumpfes nach Pankreaslinksresektion ist aktuell Gegenstand von Forschung und Diskussion. Ziel ist die Vermeidung von Komplikationen wie der Pankreasfistel (siehe Abschnitt 4.1.4.6.2). Neben den am häufigsten verwendeten Verschlussstechniken Handnaht und Stapler sind in der Literatur noch zahlreiche weitere Verfahren wie Gangligatur, Präparation mit Ultraschall, Verwendung von Fibrinkleber und Anlegen einer pankreatoenterischen Anastomose

beschrieben (Knaebel et al. 2005). Knaebel et al. (2005) bewerteten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit Studien zu den genannten Techniken. Sie stellten fest, dass nahezu alle Studien enorme Defizite wie zum Beispiel ungenügende Patientenzahlen, Selektionsbias und Confounding aufweisen. Eine Metaanalyse (Handnaht versus Stapler) ergab einen statistisch nichtsignifikanten Vorteil für die Verwendung eines Staplers zum Verschluss des Pankreasstumpfes. Doch selbst bei dieser Verschluss technik lag die Auftretenshäufigkeit von Pankreasfisteln noch bei 22,9%. Nach derzeitiger Studienlage kann folglich nur ein leichter Trend hin zur Verwendung eines Staplers festgestellt werden. Neue randomisierte kontrollierte Studien zu diesem Thema sind wünschenswert.

Wellner et al. (2012) schlagen diesbezüglich einen individuellen und risikoadaptierten Verschluss des Restpankreas bei distalen Pankreasresektionen vor (Abbildung 4).

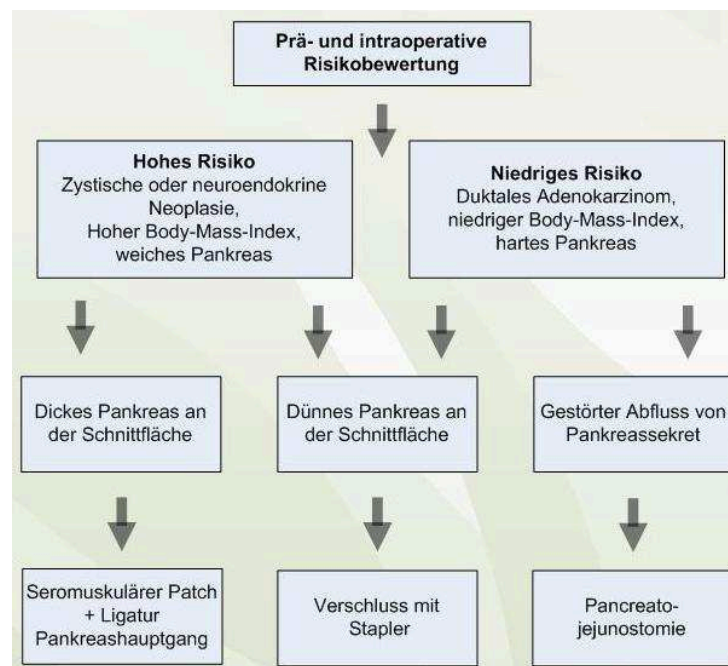


Abbildung 4: Risikoadaptierte Wahl der Verschluss technik des Pankreasrestes nach distaler Pankreasresektion (modifiziert nach Wellner et al. 2012)

4.1.4.6 Management von Komplikationen

Empfehlung S3-Leitline (AWMF 2010) Zum Thema Management von Komplikationen macht die Leitlinie keine Aussagen.

Die relativ hohe Inzidenz von Komplikationen nach Operationen an der Bauchspeicheldrüse (siehe Tabelle 14) liegt in der Komplexität der Operation mit vielen unterschiedlichen Typen von Anastomosen, dem aggressiven Pankreassekret, dem in der Regel eher schlechten Ernährungszustand und der hohen Komorbidität der Patienten begründet (Halloran et al. 2002).

Tabelle 14: Typische Komplikationen bei Pankreaskopfresektionen nach pyloruserhaltender Pankreatoduodenektomie (PPPD) und klassischer Whipple-Operation (KW) (Glanemann et al. 2008a nach Diener et al. 2008, ¹ nach Burkhart et al. 2013) sowie deren Häufigkeit

Parameter	PPPD	KW
Mortalität	2,4%	5,2%
Reoperation	9,9%	11,4%
Nachblutung	4,8%	6,5%
Pankreasfistel	7,2%	8,4%
Gallefistel	1,2%	0,5%
Wundinfektion	8,4%	9,8%
Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose ¹	2,2%	2,2%
Pulmonale Komplikation	9,5%	13,3%
Magenentleerungsstörung	29%	24,4%

Die beste Methode zur Verhinderung von Komplikationen sind sichere Operationstechniken mit adäquater Blutstillung (Berberat et al. 1999b). Als sicherer Hinweis auf vorliegende inflammatorische Komplikationen stellte sich eine persistierende CRP-Erhöhung auf über 140 mg/dl am vierten postoperativen Tag heraus. In diesem Fall muss umgehend nach septischen Prozessen wie zum Beispiel einer Pankreasfistel gefahndet werden (Welsch et al. 2008b).

4.1.4.6.1 Nachblutung

Die International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) teilt eine Blutung nach Pankreatikoduodenektomie in Abhängigkeit vom zeitlichen Beginn, dem Ort und dem Schweregrad der Blutung ein. Dabei wird unterschieden in frühen (<24h nach OP-Ende) und späten Beginn (>24h nach OP-Ende), intraluminellen oder extraluminellen (intraabdominellen) Ursprungsort sowie milde (Absinken des Hb <3g/dl) beziehungsweise schwere (Absinken des Hb

>3g/dl) Blutung. Dementsprechend werden die Grade A, B und C unterschieden. Grad A ist definiert als milde frühe postoperative Blutung ohne größere klinische Relevanz, Grad B stellt eine schwere frühe postoperative Blutung dar, wodurch sich der klinische Behandlungspfad ändert und Grad C steht für eine schwere späte postoperative Blutung mit umgehenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen (Wente et al. 2007c).

Historisch stellte die Laparotomie das Mittel der Wahl zur Behandlung von Blutungen nach Pankreatikoduodenektomie dar. Sie erlaubt es, zum einen die Blutung zu stoppen und zum anderen gleichzeitig die Ursache zu beseitigen. Heutzutage wird dagegen vermehrt auf die Methoden der interventionellen Radiologie zurückgegriffen. Methoden der interventionellen Radiologie sind beispielsweise selektive Gefäßangiografie und kathetergesteuerte Embolisation (Limongelli et al. 2008).

Die Unterscheidung in frühe und späte postoperative Blutung ist nicht zuletzt wegen der abweichenden klinischen Behandlungsalgorithmen notwendig (siehe Abschnitt 9.1).

Frühe Blutung Mögliche Ursachen sind Mukosablutung, verrutschte Ligatur, inadäquate Blutstillung (meist intraabdominell), präoperative Hyperbilirubinämie (Kleespies et al. 2008), Blutung von Anastomosennähten (meist intraluminell) und Stressulzera (Halloran et al. 2002). Die Hypothese, dass es bei Patienten mit präoperativer Hyperbilirubinämie häufiger zu Nachblutungen kommt, konnte in Studien allerdings bisher nicht bestätigt werden (Kleespies et al. 2008). Stressulzera sind selten und können relativ unproblematisch medikamentös oder endoskopisch behandelt werden (Berberat et al. 1999b). Verdächtig für eine frühe Blutung sind Blutverluste über die peritoneale Drainage sowie Hämoglobin- und Blutdruckabfall.

Bei der Therapie der intraabdominellen Variante spielt neben der obligatorischen sofortigen Relaparotomie die Gabe von Blutkonserven und prokoagulatorischen Medikamenten eine Rolle. Bei der intraluminellen Blutung hingegen wird in der Regel zunächst endoskopisch mit Hilfe von Fibrinkleber, Clips oder einer Adrenalinunterspritzung interveniert. Eine Relaparotomie ist indiziert bei unzureichenden endoskopischen Ergebnissen, nicht

lokalisierbarem Ursprungsort der Blutung und insuffizienter Herz-Kreislauf-Funktion (Kleespies et al. 2008).

Späte Blutung Die Inzidenz der späten Blutung wird mit 3,9% angegeben, wobei ungefähr 25% der Patienten daran versterben (Limongelli et al. 2008). Sie kann sich als intraluminelle oder intraabdominelle Blutung darstellen. Gründe für die intraluminelle Variante sind oftmals randständige Ulzera oder Anastomosenblutungen. Demgegenüber werden intraabdominelle Blutungen in der Regel durch den Kontakt großer retroperitonealer Gefäße (meist Arteria hepatica beziehungsweise Arteria gastroduodenalis) mit Pankreasfisteln, undichten Anastomosen und anderen septischen Prozessen mit nachfolgender Erosion verursacht (Kleespies et al. 2008, Halloran et al. 2002, Limongelli et al. 2008). Dementsprechend gibt es eine hohe Koinzidenz von späten Blutungen mit anderen Komplikationen wie Pankreasfisteln (>90%, Kleespies et al. 2008), intraabdominellen Abszessen und undichten Anastomosen (65,5%, Limongelli et al. 2008). Aufgrund der beschriebenen Pathogenese existieren in der Literatur Vorschläge, wie der Kontakt zwischen Blutgefäßen und Pankreasanastomose verhindert werden kann, wie zum Beispiel eine subtotale Pankreatektomie nach links erweitert (Turrini et al. 2005), die Bedeckung der Gefäße mit dem Ligamentum falciforme (Koukoutsis et al. 2006) beziehungsweise dem Omentum (Brodsky und Turnbull 1991, Kurosaki und Hatakeyama 2007) und Vernähen der Arteria gastroduodenalis anstelle einer Ligatur (Turrini et al. 2005). Vorgebeugt werden kann außerdem durch frühzeitige Diagnose und Behandlung von Anastomosenundichtigkeiten, Abszessen und einer Peritonitis (Kleespies et al. 2008).

Ein wichtiger Hinweis für eine bevorstehende späte Blutung können eine oder mehrere „kleine“ Blutungsepisoden sein, welche einer „großen“ Blutung vorausgehen und als sogenannte „Sentinel-Blutungen“ bezeichnet werden (Brodsky und Turnbull 1991). Bei 30-80% aller Patienten mit einer solchen Warnblutung folgen massive erosive Blutungen nach. Die Sentinel-Blutung nimmt entweder den Weg über die Drainage oder durch undichte Anastomosen ins Intestinum. Im Darm kann sie dann eine intraluminelle Blutung imitieren. Folglich ist bei negativem endoskopischem Befund unbedingt die Suche der

Blutungsquelle mittels CT indiziert. Ein falschpositives Ergebnis ist demgegenüber möglich, wenn zum Beispiel eine erosive Gastritis gefunden und in ihr die Ursache für die Blutung gesehen und dadurch eine andere Blutungsquelle übersehen wird (Limongelli et al. 2008).

Zum Thema Behandlung der späten Blutung nach Pankreatikoduodenektomie führten Limongelli und Kollegen eine Metaanalyse durch (Limongelli et al. 2008). Sie ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen interventioneller Radiologie und Laparotomie bezüglich Morbidität und Mortalität. Die Metaanalyse wurde allerdings kritisiert wegen der vielen kleinen Studien mit geringen Fallzahlen, die noch dazu eine unüberschaubare Anzahl von Chirurgen mit unterschiedlicher Erfahrung und Ausbildung umfasst. Limongelli et al. (2008) stellen fest, dass die Wahl der Methode abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und von der Präferenz in der jeweiligen Klinik ist. Als Behandlungsalgorithmus empfehlen sie bei hämodynamisch stabilen Patienten zunächst den Einsatz der nichtinvasiven interventionellen Radiologie. Nur wenn diese nicht den gewünschten Erfolg bringt, sollte eine Laparotomie durchgeführt werden. Zu ähnlichen Schlüssen kommen Kleespies et al. (2008). Darüber hinaus konstatieren sie, dass manche Autoren (Rumstadt et al. 1998, de Castro et al. 2005) trotz der bekanntermaßen hohen Mortalität der Laparotomie, diese als Mittel der Wahl im interventionellen Fall betrachten. Dies wird damit begründet, dass neben der Blutstillung ohnehin eine Sanierung des septischen Fokus notwendig ist.

4.1.4.6.2 Pankreasfistel

Die Pankreasfistel wird als die häufigste schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Komplikation nach einer Operation am Pankreas angesehen. Sie stellt die Hauptursache für postoperative Morbidität und Mortalität dar (Kleespies et al. 2008). Aufgrund des bisherigen Fehlens einer international anerkannten Definition variieren allerdings berichtete Inzidenzen beträchtlich, Forschungsergebnisse sind nur schwer vergleichbar (Bassi et al. 2005a). Eine internationale Expertenkommission (Bassi et al. 2005a) einigte sich schließlich 2005 auf eine einheitliche Definition. Demnach stellt die Pankreasfistel „einen Defekt von Abdichtung beziehungsweise Heilung einer

pankreatoenterischen Anastomose oder ein Leck im Parenchym ohne direkten Bezug zur Anastomose dar“. Weiterhin ist sie charakterisiert durch „den Abfluss eines messbaren Volumens einer Flüssigkeit mit einer mindestens 3-fach erhöhten Amylasekonzentration im Vergleich zum Serum am oder nach dem dritten postoperativen Tag“.

Es wurde eine Unterteilung in die Grade A, B und C gewählt (Tabelle 15). Diese Klassifikation ist allerdings aktuell noch nicht allgemein akzeptiert und weiterhin Gegenstand von Diskussionen (zum Beispiel in Strasberg et al. 2007).

Tabelle 15: Hauptparameter für die Einteilung von Pankreasfisteln in Grade (Bassi et al. 2005a)

	A	B	C
Klinischer Zustand	gut	meistens gut	schlecht
Spezifische Behandlung	nein	ja/nein	ja
Ultraschall/CT	negativ	negativ/positiv	positiv
Anhaltende Drainageförderung (nach 3 Wochen)	nein	meistens ja	ja
Reoperation	nein	nein	ja
Tod infolge Fistel	nein	nein	möglicherweise ja
Infektionszeichen	nein	ja	ja
Sepsis	nein	nein	ja

Prävention Die Insuffizienz- beziehungsweise Fistelrate der Pankreasanastomose hängt unter anderem von der Festigkeit des Gewebes, dem Durchmesser des Pankreasgangs, von der Vaskularisierung des Pankreasrestes (Shrikhande und D’Souza 2008), von der exokrinen Funktion und nicht zuletzt von der Erfahrung des Operateurs ab (Kleespies et al. 2008). Positiv wirkt sich ein festes Gewebe mit dilatiertem Gang aus. Als weitere Maßnahmen zur Prävention einer Pankreasfistel werden diskutiert: Auswahl der geeigneten Anastomose und -technik (Pancreatojejunostomie versus Pancreatogastrostomie siehe Abschnitt 4.1.4.5.1), Verschluss oder Ligatur des

Pankreasgangs, Stenting des Pankreasganges, Operation unter mikroskopischer Vergrößerung, Einsatz von Somatostatin beziehungsweise – analoge (siehe Abschnitt 4.1.4.8), chirurgisch technische Aspekte wie Optimierung der Blutversorgung des Pankreasrestes, Duct-Mucosa- versus Invaginationsanastomose (siehe Abschnitt 4.1.4.5.1), Handnaht versus Stapler (siehe Abschnitt 4.1.4.5.2) oder sogar eine totale Pankreatektomie (siehe Abschnitt 4.1.4.1.3). All diese Aspekte werden jedoch teils kontrovers diskutiert beziehungsweise die Befunde in der Literatur sind nicht konklusiv, sodass mehrere Therapiealternativen gleichberechtigt nebeneinander existieren.

Diagnose Verdächtig auf das Vorliegen einer Pankreasfistel sind Unwohlsein, Fieber, eine Leukozytose, erhöhte CRP-Werte, eine Tachykardie, eine hohe Amylasekonzentration, wechselnde Farbe und Qualität der Drainageflüssigkeit, eine anhaltend hohe Drainagemenge sowie andere Komplikationen wie eine Nachblutung (Shrikhande und D’Souza 2008, Welsch et al. 2008b), Gastroparese oder Dyspnoe (Kleespies et al. 2008). Charakteristisch ist zudem ein zunächst milchiges Pankreassekret mit nachfolgender brauner Trübung. Aufgrund der häufigen Koinzidenz von Anastomosendehiszenz und Pleuraerguss in bis zu 75% der Fälle (Farley et al. 1996, van Berge et al. 1997) kann auch ein Pleuraerguss ein wichtiger Hinweis sein. Die Patienten können allerdings auch asymptomatisch sein (Kleespies et al. 2008).

Management Die Spanne bei der Behandlung von Pankreasfisteln reicht von einfacher Drainage über eine bereits liegende Drainage bis hin zur Relaparotomie (de Castro et al. 2004). Dementsprechend wird beim klinischen Management zwischen konservativ und chirurgisch unterschieden.

a) Konservativ: Die Mehrzahl der Patienten wird konservativ behandelt (90% nach Farley et al. 1996 und van Berge et al. 1997, 80% nach Yeo 1995). Voraussetzungen für die konservative Therapie sind die Abwesenheit von Fieber, Tachykardie, Leukozytose, schwerer Wundinfektion, Peritonitiszeichen sowie ein weiches Abdomen und normale Darmfunktion. Konservative Maßnahmen sind klinische Untersuchung inklusive Bildgebung, enterale Ernährung distal des Treitzschen Bandes oder totale parenterale Ernährung, systemische Antibiotikatherapie, Inhibition der exokrinen Pankreasfunktion

durch Gabe von Somatostatin beziehungsweise –analoga, Überprüfung der Durchgängigkeit der Drainagen (Shrikhande und D'Souza 2008), Management von Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt und Hautpflege (Alexakis et al. 2004b).

Wenn konservative Maßnahmen nicht zum gewünschten Erfolg führen, empfehlen Alexakis et al. (2004b) den Einsatz von Endoskopie und interventioneller Radiologie. Sie weisen aber darauf hin, dass die konservative Therapie Wochen bis Monate dauern kann, bevor eine Relaparotomie als ultima ratio indiziert ist.

b) Operativ: Die chirurgische Therapie hat eine Erfolgsrate von 90-92% bei einer Mortalität von 6-9% (Alexakis et al. 2004b). Die Indikation dazu besteht bei sich verschlechternden klinischen Parametern, bei Zeichen einer sich ausbreitenden Peritonitis, bei schwerer Wundinfektion, bei Wunddehiszenz und bei späten Blutungen (Shrikhande und D'Souza 2008). Beger et al. (2007) unterscheiden verschiedene Szenarien beziehungsweise Schweregrade: Bei einer kleinen Fistel des Schwanzes oder bei einem kleinen Leck in der Anastomose sollte gespült und zusätzliche Drainagen verwendet werden. Nach Ruptur oder bei subtotaler Dehiszenz der Anastomose sollte ausdrücklich keine chirurgische Reparatur versucht werden, sondern die Anastomose geöffnet, die Jejunalschlinge gekürzt und wieder verschlossen werden (Beger et al. 2007). Beim Auftreten von extensiven Nekrosen oder totaler Dehiszenz der Anastomose mit begleitender schwerer Pankreatitis dagegen stellt die Restpankreatektomie mit oder ohne Splenektomie die einzige Möglichkeit der Rettung des Patienten dar. Wenn der Pankreasschwanz allerdings keine Anzeichen für eine Nekrose oder Pankreatitis zeigt, kann er gekürzt und erneut mit einer Naht verschlossen werden. Eine Erneuerung der Anastomosennaht ist nur bei frühzeitig erkannten technischen Fehlern indiziert (Kleespies et al. 2008).

4.1.4.6.3 Magenentleerungsstörung

Die Magenentleerungsstörung ist die häufigste postoperative Komplikation nach Operationen am Pankreas (siehe Tabelle 14). Sie ist nicht nur für die Patienten äußerst störend und lästig, sondern ist vergesellschaftet mit höherer

Morbidität und Mortalität und trägt nicht zuletzt zu längeren Krankenhausverweildauern bei (Lytras et al. 2007).

Die International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definiert die Magenentleerungsstörung („Delayed gastric emptying“, DGE) nach Operationen am Pankreas als „die Unfähigkeit, am Ende der ersten postoperativen Woche wieder die Standardnahrung aufzunehmen. Die Zeit mit nasogastrischer Intubation ist dabei verlängert“. In Abhängigkeit von verschiedenen Parametern werden die Grade A, B und C unterschieden (Wente et al. 2007a, Tabelle 16).

Tabelle 16: Definition der Magenentleerungsstörung nach chirurgischen Eingriffen am Pankreas (Wente et al. 2007a)

Grad	Nasogastrische Intubation	Unfähigkeit feste Nahrung oral aufzunehmen	Erbrechen	Gabe von Prokinetika
A	4-7d oder Reintubation POT 3	bis POT 7	ja/nein	ja/nein
B	8-14 d oder Reintubation POT 7	bis POT 14	ja	ja
B	>14 d oder Reintubation POT 14	bis POT 21	ja	ja

POT – Postoperativer Tag

Die Autoren eines aktuellen Review-Artikels empfehlen die Verwendung der antekolischen Variante zur gastrointestinalen Rekonstruktion, da hierdurch die Inzidenz von Magenentleerungsstörungen signifikant verringert werden kann (Kawai und Yamaue 2010). Traverso und Hashimoto (2008) konstatieren zudem, dass die Faktoren, die das Entstehen einer Magenentleerungsstörung begünstigen, noch nicht ausreichend verstanden sind, da es bis 2007 aufgrund einer fehlenden einheitlichen Definition Unschärfen bei der Messung der Inzidenzrate gab.

4.1.4.6.4 Gallefistel

Ein Leck in der Hepaticojejunostomie kommt mit einer Inzidenz von 1-9% vor. Es kann in der Regel konservativ durch eine adäquate biliäre Drainage

behandelt werden. Im Falle eines persistierenden Lecks oder wenn sich eine Cholangitis entwickelt, kann eine perkutane transhepatische Cholangiografie beziehungsweise Drainage notwendig sein. In der Regel schließt sich dann die undichte Stelle im Verlauf. Die Indikation zur Operation ist nur in Ausnahmefällen, vor allem bei großen Lecks, welche vorwiegend durch technische Fehler entstehen, zu stellen (Kleespies et al. 2008, de Castro et al. 2004).

4.1.4.7 Perioperative Antibiotikaprophylaxe

Empfehlung S3-Leitlinie (AWMF 2010) „Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe sollte immer erfolgen“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c, starker Konsens). „Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen“ (Empfehlungsgrad C; Konsens).

4.1.4.8 Perioperative Somatostatinprophylaxe

Gurusamy et al. (2012) analysierten im Rahmen eines **Cochrane-Reviews** die perioperative Gabe von Somatostatinanaloga, welche die Komplikationsrate nach Pankreasoperationen verringern soll. Hintergrund ist zum einen die hohe postoperative Morbidität (zwischen 30 und 60%) und zum anderen die hohe perioperative Mortalität von ungefähr 5% (Alexakis et al. 2004a, Sohn et al. 2000b, Gouma et al. 2000). Die Hauptkomplikation stellt dabei die potenziell lebensbedrohliche Pankreasfistel mit einer Häufigkeit von zirka 37% dar (Connor et al. 2005, siehe Abschnitt 4.1.4.6). Somatostation hemmt unter anderem die Produktion von exokrinem Pankreassekret. Über den Mechanismus eines verringerten Sekretvolumens wird nun von einer verringerten Fistelbildung ausgegangen.

Die Analyse ergab, dass die prophylaktische Gabe von Somatostatin beziehungsweise Somatostatinanaloga die perioperative Komplikationsrate signifikant verringert. Nicht signifikant verändert hingegen wird die perioperative Sterblichkeit. Darüber hinaus wurde eine Verkürzung des

Krankenhausaufenthaltes festgestellt. Nach aktueller Datenlage wird somit die prophylaktische Somatostatingabe bei allen Pankreasresektionen routinemäßig empfohlen.

Empfehlung der sich derzeit in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie (AWMF 2010) „Die Reduktion der pankreasspezifischen Komplikationen durch eine perioperative Somatostatinprophylaxe ist durch eine Metaanalyse randomisierter Studien belegt. Die perioperative Prophylaxe mit Somatostatin kann jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten empfohlen werden, da die existierenden Studien uneinheitliche Definitionen der Pankreasfistel mit sich eventuell daraus ergebenden Unterschieden in der Klassifikation postoperativer Komplikationen aufweisen“ (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 1a, Konsens).

4.1.4.9 Perioperative Ernährung

Patienten, die sich einer Resektion der Bauchspeicheldrüse unterziehen müssen, sind unter Umständen präoperativ bereits von einem Gewichtsverlust betroffen. Eine routinemäßige totale parenterale Ernährung nach dem Eingriff wird aufgrund häufiger auftretender Komplikationen (zum Beispiel Gastroparesen) nicht empfohlen. Demgegenüber kann eine frühe enterale Ernährung die postoperative Infektrate verringern. Nach aktueller Studienlage wird folglich postoperativ die enterale Ernährung in zyklischer Form (18 Stunden kontinuierliche Nahrungszufuhr gefolgt von 6 Stunden Nahrungskarenz zwischen 0 und 6 h) empfohlen. Bei dieser Form der Ernährung treten außerdem seltener Magenentleerungsstörungen auf (Goonetilleke und Siriwardena 2006).

Empfehlung S3-Leitlinie (AWMF 2010) „Im allgemeinen sollte bei Patienten mit malignen Tumoren aufgrund des progredienten Gewichtsverlustes auf eine energetisch ausreichende Nährstoffzufuhr geachtet werden („leichte Vollkost“). Bei unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung zur Minimierung des Gewichtsverlustes beitragen“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3, starker Konsens). „In physiologischen, d. h. in der Nahrung vorkommenden Mengen sind Vitamine, Spurenelemente

und andere Mikronährstoffe wichtige Bestandteile einer ausgewogenen Kost. Hingegen gibt es keine Belege für den Nutzen einer Aufnahme von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Mikronährstoffen in sog. pharmakologischer Dosierung. Ebenso fehlt ein Unbedenklichkeitsnachweis“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 5, starker Konsens). „Bei den Ernährungsempfehlungen für Patienten nach Pankreatektomie oder bei langdauernder Pankreasgangobstruktion sind die Konsequenzen einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz zu beachten. Bei der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist auf eine ausreichende Gabe der Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten zu achten. Beim Vorliegen eines pankreopriven Diabetes ist der Patient mit Insulin nach den gängigen Prinzipien zu behandeln. Darüber hinaus gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen“ (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens).

4.1.5 Adjuvante Therapie

Die Gründe für die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie liegen zum einen in der hohen Rezidivrate nach Resektion und zum anderen in der generell schlechten Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom (Mu et al. 2004, Shibata et al. 2005). Hier sind verschiedene Therapiekonzepte in der Diskussion (Abschnitte 4.1.5.1 bis 4.1.5.4).

4.1.5.1 Radiochemotherapie

Im Folgenden sind die teils kontroversen Forschungsergebnisse der bedeutendsten klinischen Studien sowie aktuell vorliegender Metaanalysen zusammengefasst.

GITSG (Kalser et al. 1985) Die Studie der “Gastrointestinal Tumor Study Group“ ergab einen Überlebensvorteil für Patienten, die sich postoperativ einer Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) unterzogen (mediane Überlebenszeit 20 Monate zu 11 Monate und 5-Jahres-Überlebensrate 18% zu

8%). Kritisiert wurde die Studie unter anderem wegen einer kleinen Patientenzahl von n=20 Patienten (Saif 2009).

EORTC (Klingebijl 1999) “The European Organization of Research and Treatment of Cancer“ untersuchte ebenfalls den Nutzen einer 5-FU-basierten Radiochemotherapie. Die mediane Überlebenszeit lag hier bei 17,1 Monaten im Vergleich zu 12,6 Monaten in der Kontrollgruppe, die keine adjuvante Behandlung erhielt. Die Ergebnisse der Studie deuteten auf die generelle Wirksamkeit der Radiochemotherapie hin (Saif 2007). Auch hier wurde von vielen Autoren eine zu niedrig dosierte Radiotherapie bemängelt (Saif 2009).

ESPAC-1 (Neoptolemos 2004) Die ESPAC-1-Studie der “European Study Group for Pancreatic Cancer“ untersuchte unter anderem die Wirkung einer 5-FU-basierten Radiochemotherapie. Die mediane Überlebenszeit ohne adjuvante Therapie lag hier bei 17,9 Monaten, während Patienten mit adjuvanter Therapie nur 15,9 Monate überlebten (!). In der Literatur finden sich einige Kritikpunkte an dieser Studie. Ein unterlegenes Fraktionierungsschema in Kombination mit einem veralteten Chemotherapieschema (Timke und Debus 2009) werden ebenso genannt wie eine unzureichende Randomisierung (Saif 2009).

RTOG97-04 (Regine et al. (2008) Die “Radiation Therapy Oncology Group“ führte diese Studie durch, um herauszufinden, ob eine adjuvante 5-FU-basierte Radiochemotherapie durch Hinzunahme von Gemcitabine effektiver gestaltet werden kann. Dabei ergaben sich längere Überlebenszeiten für den Gemcitabine-Arm (20,5 zu 16,9 Monaten).

Metaanalyse von Khanna et al. (2006) Die Autoren verglichen eine adjuvante Radiochemotherapie mit alleiniger Chirurgie. Analysiert wurden 5 Studien mit 607 Patienten. Die Metaanalyse ergab einen absoluten Überlebensvorteil durch adjuvante Radiochemotherapie von 12% nach 2 Jahren.

Metaanalyse von Stocken et al. (2005) Die Autoren untersuchten die Wirkung einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer adjuvanten Chemotherapie und fanden heraus, dass die Radiochemotherapie

der Chemotherapie allein nur in der R1-Situation überlegen war. Nach R0-Resektion ist Chemotherapie allein vorzuziehen.

4.1.5.2 Chemotherapie

ESPAC-1 (Neoptolemos 2004) Diese (oben bereits erwähnte) Studie untersuchte unter anderem die Wirkung einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU/Leucovorin. Es wurden längere mediane Überlebenszeiten mit adjuvanter Therapie im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe festgestellt (20,1 zu 15,5 Monate).

ESPAC-3/NCIC PA.2 (Neoptolemos et al. 2009) Das Ziel dieser Studie war, das bessere Chemotherapieregime zu identifizieren. Dabei wurde 5-FU/Leucovorin mit Gemcitabine verglichen. Obwohl die Studie die generelle Wirkung einer adjuvanten Chemotherapie bestätigte, zeigte sich überraschenderweise keines der beiden Regimes dem anderen überlegen (mediane Überlebenszeiten 5-FU/Leucovorin zu Gemcitabine: 23,0 zu 23,6 Monate). Aus Gründen der Sicherheit und der notwendigen Dosis favorisieren die Autoren allerdings Gemcitabine.

CONKO-001 (Oettle et al. 2007) Die Forscher der Charite Berlin fanden einen signifikanten Überlebensvorteil von Patienten, die mit Gemcitabine adjuvant behandelt wurden, im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe (13,4 zu 6,9 Monate).

Metaanalyse von Stocken et al. (2005) siehe oben.

4.1.5.3 Intraoperative Radiotherapie

Mit der intraoperativen Radiotherapie (IORT) kann das Tumorbett mit einer erhöhten Strahlendosis bestrahlt werden, während Risikoorgane wie Nieren oder Darm geschont werden (Timke und Debus 2009). Valentini et al. (2008) stellten die Nützlichkeit der IORT mit vorheriger präoperativer Radiotherapie fest. Die Verfasser einer Übersichtsarbeit zum Thema (Ruano-Ravina et al. 2008) dagegen konnten keine eindeutigen Hinweise auf die Wirksamkeit der

IORT in Bezug auf Überlebenszeiten feststellen. Insgesamt gibt es derzeit nur eine geringe Evidenz für die Wirksamkeit der IORT (Ghaneh et al. 2008).

4.1.5.4 Alternative Therapieansätze

Interferon-Alpha Picozzi et al. (2003) untersuchten in einer Studie die additive Wirkung von Interferon-Alpha im Rahmen einer konventionellen Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin. Die Ergebnisse waren vielversprechend. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 55% (histologische Tumorstadien der Patienten: UICC I 2%, UICC II 12%, UICC III 72%, UICC IVa 14%). Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer entwickelten allerdings im Verlauf toxische Symptome.

Immunisierung Jaffee et al. (2001) entwickelten eine spezielle Immuntherapie ergänzend zur Radiochemotherapie (2-Jahres-Überlebensrate von 76% bei n=14 Patienten).

Pankreaskarzinomstammzellen Die sogenannte „Krebsstammzellentheorie“ besagt, dass Neoplasien von einer kleinen Anzahl von Krebszellen mit Stammzeleigenschaften abstammen (Reya et al. 2001). Es gibt zahlreiche Hinweise für die Gültigkeit dieser Theorie beispielsweise bei Brustkrebs oder Gehirntumoren. Studien untersuchen derzeit Pankreaskarzinomstammzellen. Man erhofft sich Erkenntnisse zur Identifizierung neuer Tumormarker, Entwicklung neuer Chemotherapeutika und Immuntherapien (Saif 2007).

4.1.5.5 Empfehlung der S3-Leitlinie (AWMF 2010)

„Die chirurgische Therapie ist das einzige kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom. Eine alleinige Chemotherapie, eine alleinige Radiochemotherapie oder eine alleinige Strahlentherapie in kurativer Absicht sind nicht indiziert“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 4, Konsens).

„Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms besteht im UICC-Stadium I-III eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, Konsens).

Folgende Chemotherapieregime können adjuvant durchgeführt werden:

- 5-FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll, Empfehlungsgrad: keiner, Evidenzstärke 2b, Konsens)
- 5-FU/Folinsäure (AIO-Schema, Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens)
- Gemcitabin (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, Konsens)

„Die Dauer der adjuvanten Chemotherapie sollte 6 Monate betragen“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3, Konsens).

„Für eine intraoperative Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom gibt es keine Indikation“ (Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 4, starker Konsens). „Targeted Therapies und immuntherapeutische Ansätze haben in der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms keinen Stellenwert“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 5, starker Konsens).

4.2 Erarbeitung der klinischen Behandlungsalgorithmen und des Patientenguides

Die im Rahmen der Auswertung und Analyse der evidenzbasierten Literatur gewonnenen Erkenntnisse und Daten wurden bewertet hinsichtlich ihrer Relevanz für die Erarbeitung der klinischen Behandlungsalgorithmen und gezielt ergänzt durch die an der Klinik vorhandene klinische Expertise. Der Patientenguide wurde ebenfalls speziell für das Universitätsklinikum Jena erstellt und basiert unter anderem auf einer Idee von Mitarbeitern des Beth Israel Deaconnes Medical Center Boston (Beth Israel 2011).

4.3 Durchführung der Patientenbefragung Teil 1 und Teil 2

Die Befragung der Patienten mittels eines Fragebogens diente der Gewinnung von Daten zur Patientenzufriedenheit und zur subjektiven Qualität ärztlichen Handelns aus Patientensicht. Befragt wurden Patienten mit Pankreastumoren, die sich in kurativer Intention einer Operation an der Bauchspeicheldrüse unterziehen mussten. Die Befragung erfolgte jeweils am Ende ihres Krankenhausaufenthaltes.

Der Fragebogen bestand aus 15 Fragen („Merkmale“), davon 4 Fragen zum Thema „Qualität des ärztlichen Handelns in der Diagnostik“, 5 Fragen zur „Qualität des ärztlichen Handelns in der Therapie“, 5 Fragen zur „Patientenzufriedenheit sowie 1 Frage zum „Gesamteindruck“. Zur Beantwortung der Fragen standen jeweils 5 Abstufungen zur Verfügung („trifft voll und ganz zu“, „trifft eher zu“, „trifft nur teils zu“, „trifft eher nicht zu“, „trifft gar nicht zu“). Abweichend davon wurde der „Gesamteindruck auf einer Skala von „0“ (sehr schlecht) bis „10“ (ausgezeichnet) bewertet (Fragebogen siehe Abschnitt 9.3).

Der erste Teil der Patientenbefragung (Zeitraum 08.11.11–15.07.12) diente der Erfassung des Ist-Zustandes vor Implementierung von klinischen Algorithmen und Patientenguide. Der zweite Teil der Befragung dagegen erfolgte zeitlich nach Einführung von Algorithmen und Patientenguide (Zeitraum 12.12.12–15.04.13). Dabei wurde so vorgegangen, dass den Patienten am Tag der Aufnahme in die Klinik der Patientenguide ausgehändigt und erläutert wurde, wobei sie Fragen zum Guide und zum Krankenhausaufenthalt generell stellen konnten. Nach erfolgter Operation und Rückkehr auf die Normalstation wurden die Patienten dann erneut aufgesucht, um ihnen die Gelegenheit zu geben Fragen zu stellen. Am Ende des Krankenhausaufenthaltes stand dann die Befragung der Patienten mittels Fragebogen. Zuerst wurde den Patienten dabei Aufbau, Inhalt und Sinn des Bogens erläutert. Danach beantworteten die Patienten die einzelnen Fragen, wobei sie die Möglichkeit zur Nachfrage bei Unklarheiten hatten.

4.4 Statistische Auswertung der Daten der Patientenbefragung

Die Probandeninformationen wurden anonymisiert weiterverarbeitet. Alle mittels Fragebogen gesammelten Informationen wurden in einem Datensatz des Statistikprogramms SPSS 14.0 für Windows von SPSS Inc. (Chicago, IL, USA) gesichert und statistisch aufgearbeitet.

Als erster Schritt wurde dabei eine deskriptive Analyse durchgeführt, wobei die Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die größte und kleinste Ausprägung eines Merkmals (zum Beispiel die Gesamtzufriedenheit) für die jeweiligen

Patientenkollektive vor beziehungsweise nach Implementierung von Algorithmen und Patientenguide errechnet wurden. Als zweiter Schritt erfolgte ein Vergleich der beiden Patientenkollektive bezüglich jedes einzelnen mittels Fragebogen abgefragten Merkmals. Zur Analyse wurde die für die vorliegende Datengrundgesamtheit (unabhängige Grundgesamtheiten, ordinale Wertelabels, nicht normalverteilte Daten, Stichprobenumfänge $n_1, n_2 \geq 8$) geeignete exakte Variante des **Mann-Whitney-Tests („u-Test“)** verwendet.

Der Test dient der Überprüfung, ob zwei unabhängige Verteilungen (zum Beispiel die Gesamtzufriedenheit in den beiden Untersuchungsgruppen) zur selben Grundgesamtheit gehören oder nicht. Dies ist nicht der Fall, wenn die Nullhypothese auf dem Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ abzulehnen ist. Die Realisierung der Prüfgröße erfolgt dabei durch (Leistriz 2009)

$$w = \frac{2r_1 - n_1(n_1 + n_2 + 1)}{\sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{3}}}$$

mit w – Prüfgröße
 n – Stichprobenumfang
 r – Summe aller Rangzahlen.

5 Ergebnisse

5.1 Aktueller Stand der evidenzbasierten Literatur

Dieser Abschnitt enthält eine zusammenfassende Darstellung der wesentlichen Kernaussagen der Literaturanalyse.

5.1.1 Diagnostik/Staging

CT und **EUS** sind heute die Diagnostik- und Stagingmethoden der Wahl bei Neoplasien des Pankreas. Die CT zeichnet dabei eine hohe Sensitivität bei der Beurteilung der Gefäßinvasion aus und der EUS ist in der Lage, sehr kleine Tumore bis zu einer Größe von 2-3 mm zu identifizieren. Vor den beiden Verfahren wird üblicherweise eine Oberbauchsonographie durchgeführt. Die **MRT**, deren diagnostische Wertigkeit auf Augenhöhe mit der von modernen CT-Geräten liegt, wird vorwiegend bei vorliegenden Kontraindikationen gegen den Einsatz der CT verwendet. Die **PET** beziehungsweise das **PET/CT** können unterstützend bei unklaren Befunden und zur Metastasensuche eingesetzt werden, wobei die integrierten PET/CT-Systeme das Potenzial haben, zukünftig auch routinemäßig im Rahmen der Diagnostik zum Einsatz zu kommen. Die **ERCP** wird in der Regel bei Obstruktionen mit der Möglichkeit des Einbringens von Stents angewandt. Bei Kontraindikationen gegen eine ERCP sollte über die Durchführung einer **MRCP** nachgedacht werden. **Tumormarker** sollten generell nur zur Prognoseabschätzung, Therapiekontrolle und Rezidivsuche verwendet werden. Die **Biopsie** ist die Methode der Wahl vor einer palliativen Chemotherapie. Der Einsatz der **Laparoskopie** beschränkt sich auf die Identifizierung von versteckten Metastasen in Leber und Peritoneum, welche durch andere Diagnostikmethoden übersehen wurden. Die derzeitige Bedeutung des „one stop shop“-Konzeptes, bestehend aus **MRT, MRCP und MRA**, ist unklar. Neben der Beachtung von Indikationen und Kontraindikationen der diagnostischen Instrumente ist die bestmögliche und sinnvolle Reihenfolge des Einsatzes der einzelnen Methoden von großer Bedeutung. Diese ist

allerdings von den Gegebenheiten und Möglichkeiten des jeweiligen Zentrums abhängig und kann nicht pauschalisiert werden.

5.1.2 Neoadjuvante Therapie

Der potenzielle Nutzen einer neoadjuvanten Therapie liegt in der Steigerung der R0-Resektionsrate, der Verminderung von Lokalrezidiven und der Senkung der Rate an Fernmetastasen. Bisher liegen allerdings keine abgeschlossenen, prospektiv randomisierten Phase-III-Studien zu diesem Konzept vor. Die Ergebnisse von Phase-II-Studien sowie weitere Erfahrungsberichte deuten allerdings auf die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie hin.

Eine neoadjuvante Therapie als routinemäßige Behandlungsoption, auch außerhalb von Studien, **kann somit derzeit** aufgrund der unzureichenden Datenlage **nicht generell empfohlen werden**.

5.1.3 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie ist das einzige kurative Therapieverfahren des Pankreaskarzinoms. Eine alleinige Chemotherapie, alleinige Radiochemotherapie oder alleinige Strahlentherapie in kurativer Absicht sind ausdrücklich nicht indiziert.

Operationsverfahren Zwei unterschiedliche Operationsverfahren werden heute routinemäßig zur Entfernung von **Pankreaskopfkarzinomen** durchgeführt, die **klassische Kausch-Whipple Operation (KW)** und die **pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD)**. Nach aktueller Studienlage gibt es **keine Evidenz für signifikante Unterschiede** in Bezug auf Mortalität, Morbidität, Überlebenszeit und Komplikationen zwischen den beiden Operationsverfahren. Die Operationszeit ist bei der PPPD signifikant kürzer (im Mittel minus 68 Minuten). Das operative Verfahren der Wahl bei Tumoren des **Pankreasschwanzes** ist die **Pankreaslinksresektion**, welche auch milzerhaltend durchgeführt werden kann. Der Erhalt der Milz liefert einen wichtigen Beitrag zur Verhinderung von postoperativen Komplikationen wie einer Thrombosegefahr durch Erhöhung der Thrombozytenzahl und einer

erhöhten Inzidenz von Infektionen mit bekapselten Bakterien wie beispielsweise *Streptococcus pneumoniae* („overwhelming postsplenectomy infection OPSI“). Im Falle eines malignen Tumors allerdings sollte aus onkologischen Gründen generell eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie erfolgen. **Pankreaskorpuskarzinome** machen in der Regel eine **subtotale Pankreaslinksresektion** oder eine totale Pankreatektomie erforderlich. Die **totale Pankreatektomie** sollte überdies in folgenden Situationen in Erwägung gezogen werden: bei IPMN mit diffuser Beteiligung des Hauptgangs, bei invasiven Karzinomen auf dem Boden einer IPMN, bei neuroendokrinen Tumoren, bei familiärem Pankreaskarzinom und Tumornachweis, bei fortgeschrittenen Adenokarzinomen, wenn eine R0-Situation erreicht werden kann, bei konservativ nicht beherrschbaren Komplikationen der Pankreasanastomose nach Pankreaskopfresektion sowie bei extrem weichem Pankreas mit hoher Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz (Keck und Hopt 2008, Welsch et al. 2008a).

Operabilität/Resektabilität Es muss entschieden werden, ob ein Tumor ohne weiteres resektabel ist, möglicherweise nach neoadjuvanter Therapie resektabel ist oder generell nicht resektabel ist. Das **Alter** per se stellt dabei keine Kontraindikation dar. Deutliche Einschränkungen der kardialen, pulmonalen, renalen und hepatischen Leistungsfähigkeit können demgegenüber dazu führen, dass von einem operativen Eingriff Abstand genommen wird. Zur **Resektion von Gefäßen** ist eine große gefäßchirurgische Expertise notwendig. Deshalb sollte diese anspruchsvolle Prozedur nur in Zentren durchgeführt werden. Im Allgemeinen kommen End-zu-End-Anastomosen nach Resektion oder künstliche Interponate (Allografts oder autologe venöse Gefäße wie Vena saphena magna, Vena jugularis interna, Vena renalis sinistra) zur Anwendung, wobei die Nachteile von Allografts in Infektsituationen (zum Beispiel bei Begleitcholangitis oder bei Anastomoseninsuffizienz) beachtet werden müssen. In der Fachöffentlichkeit herrscht Konsens darüber, dass eine Infiltration von **Pfortader** und/oder **Vena mesenterica superior** heutzutage kein Ausschlusskriterium mehr für eine Resektion darstellt und diese mit dem Ziel einer R0-Situation ohne Erhöhung

von Morbidität beziehungsweise Mortalität erfolgreich durchgeführt werden kann. Die **arterielle Gefäßresektion** dagegen muss zunächst in weiteren Studien evaluiert werden. Derzeit ist sie nur im Einzelfall zum Erreichen einer lokalen R0-Situation indiziert. Ein proximaler Befall von Arteria mesenterica superior und/oder Truncus coeliacus stellen auch weiterhin eine Kontraindikation dar. Es muss allerdings generell darauf hingewiesen werden, dass eine Heilung auch mit operativer Gefäßresektion extrem unwahrscheinlich ist. Wenn **Fernmetastasen** eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nachgewiesen werden, hat eine Resektion in der Regel zu unterbleiben.

Präoperative Cholestase/biliäre Drainage Eine präoperative biliäre Drainage ist bei Patienten mit obstruktivem Ikterus nicht regelhaft durchzuführen, da dieses Vorgehen noch nicht sicher etabliert ist und zu zusätzlichen Komplikationen (zum Beispiel Cholangitis) im Vergleich zu einer Operation ohne vorherige Drainage führen kann. Eine routinemäßige Stentanlage ist nach aktueller Studienlage ebenfalls nicht indiziert. Stents sollten zur Linderung von Symptomen wie Pruritus sowie im neoadjuvanten Setting bei einer Verzögerung des operativen Eingriffs gezielt eingesetzt werden. Falls die Anlage eines Stents unabdingbar ist, dann sollten nach de Bellis et al. (2012) kurze Metallstents (4-6 cm) verwendet werden, die endoskopisch platziert werden.

Erweiterte Lymphadenektomie Der Lymphknotenstatus stellt den wichtigsten Prognosefaktor bei Patienten mit komplett reseziertem Pankreaskarzinom dar. So wird bei positivem Status von 5-Jahres-Überlebensraten von nur 10% berichtet, wohingegen bei nicht befallenen Lymphknoten 25-30% der Patienten 5 Jahre überleben. Unterschieden wird hier die „radikale“ von der „ausgedehnten radikalen“ Pankreatikoduodenektomie in Abhängigkeit von den entfernten Lymphknoten (LK). Bei der radikalen Variante werden dabei zusätzlich die LK entlang von Arteria hepatica und Arteria mesenterica superior, zwischen Aorta, Arteria pancreaticoduodenalis inferior und Truncus coeliacus sowie der anterolateralen Aorta und Vena cava inferior entfernt. Die ausgedehnte radikale Pankreatikoduodenektomie schließt außerdem noch

zusätzlich alle LK entlang der Aorta zwischen Diaphragma und Aortenbifurkation mit ein. Nach derzeitigem Stand der evidenzbasierten Literatur wird eine **erweiterte Lymphadenektomie** über den üblichen Standard hinaus **nicht empfohlen**. Studien stellten diesbezüglich sogar einen Trend hin zu einer erhöhten Morbidität fest.

Gastrointestinale Rekonstruktion/Anastomosentechniken Die Anastomosierung des nach Resektion verbliebenen Pankreas mit dem Gastrointestinaltrakt ist der schwierigste und kritischste Teil der Operation. Die Pankreasanastomose gilt als die problematischste Anastomose in der gesamten Viszeralchirurgie. Die häufigsten und folgenreichsten Komplikationen wie beispielsweise Pankreasfistel, Dehiszenz der Anastomose, Abszessbildung und septische Blutung gehen vom Pankreasrest aus. Die Pankreasanastomose stellt diejenige Anastomose mit der höchsten Komplikationsrate in der Bauchchirurgie dar und wird daher gelegentlich als die „Achillesferse“ der Pankreaschirurgie bezeichnet. Mittlerweile wurden über 80 verschiedene Techniken zur pankreatoenterischen Rekonstruktion vorgeschlagen. Nach **partieller Pankreatikoduodenektomie** kommen im Wesentlichen zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung, nämlich die Anastomosierung von Pankreasrest und Magen (Pankreatogastrostomie) und die Verbindung von Pankreasrest und Jejunum (Pankreatojejunostomie). **Nach aktueller Studienlage ist keine Rekonstruktionstechnik der anderen überlegen.** Die verwendete Anastomosentechnik ist folglich hauptsächlich von persönlichen Präferenzen abhängig, wobei den größten Einfluss auf die Heilung der Anastomose die Erfahrung des Operateurs hat. Die **Pankreatojejunostomie** kann durch zwei verschiedene Techniken erfolgen, die sogenannte Invaginationsanastomose und die sogenannte Dukt-Mukosa-Anastomose. Beide Techniken sind nach dem aktuellen Stand der Forschung als gleichwertig hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Komplikationsrate zu betrachten. Demgegenüber favorisieren aktuell zahlreiche Autoren die **antekolische Variante** der gastro-enterischen Rekonstruktion, da diesbezüglich von seltener auftretenden Magenentleerungsstörungen berichtet wird. Bezüglich der zu verwendenden Nahttechniken bei **Pankreatogastrostomie** (zum Beispiel

durchgreifende Matratzennähte oder zirkuläre, außen gestochene Einzelknopfnähte) hat sich bisher kein Standardverfahren etabliert. Die geeignete Technik zum Verschluss des Pankreasstumpfes nach **Pankreaslinksresektion** ist aktuell Gegenstand von Forschung und Diskussion. Neben den am häufigsten verwendeten Verschlusstechniken Handnaht und Stapler werden in der Literatur noch zahlreiche weitere Verfahren wie Gangligatur, Präparation mit Ultraschall, Verwendung von Fibrinkleber und Anlegen einer pankreatoenterischen Anastomose beschrieben. Nach derzeitiger, allerdings nicht ausreichender, Studienlage kann ein leichter Trend hin zur Verwendung eines Staplers festgestellt werden.

Management von Komplikationen Die relativ hohe Inzidenz von Komplikationen nach Operationen an der Bauchspeicheldrüse liegt in der Komplexität der Operation mit vielen unterschiedlichen Typen von Anastomosen, dem aggressiven Pankreassekret, dem in der Regel eher schlechten Ernährungszustand und der hohen Komorbidität der Patienten begründet. Die häufigste Komplikation ist die Magenentleerungsstörung, welche in ungefähr einem Viertel aller Fälle auftritt. Höhere Fallzahlen und dadurch eine größere Expertise bei auftretenden Komplikationen führen in Zentren zu einer signifikanten Senkung der Mortalität. Darüber hinaus sollten im Sinne eines adäquaten Komplikationsmanagements rund um die Uhr ein erfahrener Radiologe sowie ein Endoskopiedienst zur Verfügung stehen. Als ein sicherer Hinweis auf vorliegende inflammatorische Komplikationen gilt dabei eine persistierende CRP-Erhöhung auf über 140 mg/dl am vierten postoperativen Tag (Welsch et al 2008b). In diesem Fall muss umgehend nach septischen Prozessen wie zum Beispiel einer Pankreasfistel gefahndet werden. Die International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) teilt eine **Nachblutung** nach Pankreatikoduodenektomie in Abhängigkeit vom zeitlichen Beginn, dem Ort und dem Schweregrad der Blutung ein. Dabei wird unterschieden in frühen (<24 h nach OP-Ende) und späten Beginn (>24 h nach OP-Ende), intraluminellen und extraluminellen (intraabdominellen) Ursprungsort sowie milde (Absinken des Hb <3 g/dl) und schwere (Absinken des Hb >3 g/dl) Blutung. Mögliche Ursachen einer **frühen postoperativen Blutung** sind Verletzungen der Mukosa, eine verrutschte Ligatur, eine inadäquate Blutstillung

(meist intraabdominell), eine präoperative Hyperbilirubinämie, eine Blutung von Anastomosennähten (meist intraluminell) und Stressulzera. Die Hypothese, dass es bei Patienten mit präoperativer Hyperbilirubinämie häufiger zu Nachblutungen kommt, konnte in Studien bisher nicht bestätigt werden. Die Inzidenz der **späten postoperativen Blutung** wird mit 3,9% angegeben, wobei ungefähr 25% der Patienten daran versterben. Sie kann sich als intraluminelle oder intraabdominelle Blutung darstellen. Gründe für die intraluminelle Variante sind oftmals randständige Ulzera oder Anastomosenblutungen. Demgegenüber werden intraabdominelle Blutungen in der Regel durch den Kontakt großer Gefäße (meist Arteria hepatica beziehungsweise Arteria gastroduodenalis) mit Pankreasfisteln, undichten Anastomosen und anderen septischen Prozessen mit nachfolgender Arrosion verursacht. Dementsprechend gibt es eine hohe Koinzidenz von späten Blutungen mit anderen Komplikationen wie Pankreasfisteln intraabdominellen Abszessen und undichten Anastomosen. Aufgrund der beschriebenen Pathogenese existieren in der Literatur Vorschläge, wie der Kontakt zwischen Blutgefäßen und Pankreasanastomose verhindert werden kann, wie zum Beispiel eine subtotale Pankreatektomie nach links erweitert, die Bedeckung der Gefäße mit dem Ligamentum falciforme beziehungsweise dem Omentum und Vernähen der Arteria gastroduodenalis anstelle einer Ligatur. Vorgebeugt werden kann außerdem durch frühzeitige Diagnose und Behandlung von Anastomosenundichtigkeiten, Abszessen und einer Peritonitis. Eine vergleichende Metaanalyse zwischen interventioneller Radiologie und Laparotomie als Behandlungsmöglichkeiten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Methoden bezüglich Morbidität und Mortalität. Die Autoren stellen überdies fest, dass die Wahl der Methode abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und von der Präferenz in der jeweiligen Klinik ist. Die für das Universitätsklinikum Jena entwickelten **klinischen Behandlungsalgorithmen bei Auftreten von Blutungsereignissen** enthält Anhang 9.1. Die **Pankreasfistel** wird als die häufigste schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Komplikation nach einer Operation am Pankreas angesehen. Sie stellt einen Defekt von Abdichtung beziehungsweise Heilung einer pankreatointestinalen Anastomose oder ein Leck im Parenchym ohne direkten Bezug zur Anastomose dar.

Weiterhin ist sie charakterisiert durch den Abfluss eines messbaren Volumens einer Flüssigkeit mit einer mindestens 3-fach erhöhten Amylasekonzentration im Vergleich zum Serum am oder nach dem dritten postoperativen Tag. Das Outcome der Pankreasanastomose hängt unter anderem von der Festigkeit des Gewebes, dem Durchmesser des Pankreasgangs, von der Vaskularisierung des Pankreasrestes, von der exokrinen Funktion und nicht zuletzt von der Erfahrung des Operateurs ab. Positiv wirkt sich ein festes Gewebe mit dilatiertem Gang aus. Weitere Maßnahmen zur **Prävention** einer Pankreasfistel können sein: Auswahl der geeigneten Anastomose und – technik, Verschluss oder Ligatur des Pankreasgangs, Stenting des Pankreasgangs, Operation unter mikroskopischer Vergrößerung, Einsatz von Somatostatin beziehungsweise -analoge, chirurgisch technische Aspekte wie Optimierung der Blutversorgung des Pankreasrestes oder gegebenenfalls eine totale Pankreatektomie. Für Pankreaslinksresektionen existiert ein Algorithmus für einen individuellen risikoadaptierten und damit sicheren Verschluss des Restpankreas (siehe Abbildung 4). Die Therapie der Pankreasfistel kann prinzipiell konservativ oder operativ sein. Den für das Universitätsklinikum Jena entwickelten **klinischen Behandlungsalgorithmus für die Pankreasfistel** enthält Anhang 9.1.

Die **Magenentleerungsstörung** nach Operationen am Pankreas ist definiert als die Unfähigkeit, am Ende der ersten postoperativen Woche wieder die Standardnahrung aufzunehmen. Die Zeit mit nasogastrischer Intubation ist dabei verlängert. Als Präventivmaßnahme wird die Verwendung der antekolischen Variante zur gastrointestinalen Rekonstruktion empfohlen. Insgesamt sind die Faktoren, die das Entstehen einer Magenentleerungsstörung begünstigen, noch nicht ausreichend verstanden.

Gallefistel Ein Leck in der Hepaticojejunostomie kann in der Regel konservativ durch eine adäquate biliäre Drainage behandelt werden. Im Falle eines persistierenden Lecks oder wenn sich eine Cholangitis entwickelt, kann eine perkutane transhepatische Cholangiografie beziehungsweise Drainage notwendig sein. In der Regel schließt sich dann die undichte Stelle im Verlauf.

Die Indikation zur Operation ist nur in Ausnahmefällen, vor allem bei großen Lecks, welche vorwiegend durch technische Fehler entstehen, zu stellen.

Perioperative Antibiotikaphylaxe Eine perioperative Antibiotikaphylaxe sollte immer und bei allen Patienten erfolgen.

Perioperative Somatostatinphylaxe Über den Mechanismus eines verringerten Sekretvolumens durch die Gabe von Somatostatin beziehungsweise –analoga wird von einer verringerten Pankreasfistelbildung ausgegangen. Nach aktueller Datenlage wird die prophylaktische Somatostatingabe bei allen Pankreasresektionen routinemäßig empfohlen, da dadurch die perioperative Komplikationsrate signifikant verringert und die Krankenhausverweildauer verkürzt werden. Nicht signifikant verändert hingegen wird die perioperative Sterblichkeit (Gurusamy et al. 2012).

Perioperative Ernährung Patienten, die sich einer Resektion der Bauchspeicheldrüse aufgrund eines malignen Prozesses unterziehen müssen, sind in der Regel präoperativ bereits kachektisch. Daher sollte bei diesen Patienten auf eine energetisch ausreichende Nährstoffzufuhr geachtet werden („leichte Vollkost“). Bei unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme ist eine ergänzende oder totale parenterale Ernährung zur Minimierung des Gewichtsverlustes sinnvoll. Es gibt keine Belege für den Nutzen einer Aufnahme von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Mikronährstoffen in höheren Dosierungen. Eine routinemäßige totale parenterale Ernährung nach dem Eingriff wird aufgrund häufiger auftretender Komplikationen (zum Beispiel Gastroparesen) nicht empfohlen. Demgegenüber kann eine frühe enterale Ernährung die postoperative Infektrate verringern. Nach aktueller Studienlage wird folglich postoperativ die enterale Ernährung in zyklischer Form (18 Stunden kontinuierliche Nahrungszufuhr gefolgt von 6 Stunden Nahrungskarenz zwischen 0 und 6 h) empfohlen. Bei dieser Form der Ernährung treten außerdem seltener Magenentleerungsstörungen auf. Darüber hinaus ist bei Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz auf eine ausreichende Gabe der Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten zu achten. Dies gilt ebenso für die Gabe von Insulin bei Vorliegen eines Diabetes.

5.1.4 Adjuvante Therapie

Es gibt derzeit keinen allgemein akzeptierten Standard in der adjuvanten Therapie. Obwohl es zahlreiche Hinweise auf die Wirksamkeit und den generellen Nutzen einer adjuvanten Therapie gibt, zeigten Studien auch schon das Gegenteil (siehe Abschnitt 4.1.5.1, ESPAC1-Studie). Die wichtigsten Studien und Metaanalysen kamen oftmals zu kontroversen Erkenntnissen. Zudem wurden Design und Durchführung der meisten Studien kritisch diskutiert, so beispielsweise wegen einer unzureichenden Radiotherapie oder zu niedriger Patientenzahlen. Weiterhin sind die Ergebnisse der Studien stark vom betrachteten Patientenkollektiv abhängig. Diesbezüglich spielen die Tumorgroße, der Resektionsstatus und der Lymphknotenstatus eine Rolle. Mit anderen Worten, bestimmte Patientengruppen profitieren wahrscheinlich eher von einer adjuvanten Therapie als andere. Die Definition solcher Gruppen sollte daher Gegenstand weiterer Forschung sein (Garofalo et al. 2006).

Trotz dieser Schwierigkeiten haben sich in den USA und Europa mittlerweile Standards etabliert. Während die Amerikaner Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie verwenden, wird in Europa einer **Chemotherapie** ähnlich dem CONKO-Regime der Vorzug gegeben (Saif 2007, Zuckermann und Ryan 2008).

- Europa: Gemcitabine (1000 mg/m² wöchentlich 3 Wochen lang, danach 1 Woche Pause, insgesamt 24 Wochen lang),
- USA: Gemcitabine (1000 mg/m² wöchentlich 3 Wochen lang) + Radiotherapie (50,4 Gy) und 5-FU (250 mg/m² täglich) + Gemcitabine (1000 mg/m² wöchentlich 12 Wochen lang).

Radiochemotherapie ist in Europa eine Behandlungsoption bei Patienten mit R1-Status, pN1-Status oder Tumordurchmesser >3 cm (Klautke und Brunner 2008). Hierzulande wird immer wieder auf die geringe Evidenz in Bezug auf die Radiochemotherapie hingewiesen (Klautke und Brunner 2007, Ghaneh et al. 2008). Über den generellen Nutzen der Radiochemotherapie wird allerdings auch in den USA diskutiert (Miller et al. 2009).

Weiterhin unklar bleiben der absolute Nutzen der Radiotherapie (Timke und Debus 2009), die optimale zeitliche Abfolge einer Radiochemotherapie und einer Chemotherapie, das beste Chemotherapie-Regime (Saif 2007) sowie die Frage, ob R1-resezierte Patienten generell anders behandelt werden sollten als R0-resezierte (Saif 2007).

Vielversprechende alternative adjuvante Therapiekonzepte wie intraoperative Radiotherapie, Interferon-Alpha-Therapie und Immuntherapie sind derzeit Gegenstand von Forschung und Diskussion, haben aber aktuell keinen Stellenwert und sind nicht routinemäßig indiziert.

Die S3-Leitlinie empfiehlt eine 6-monatige adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I bis III. Dabei können verschiedene Chemotherapieregimes angewendet werden (5-FU/Folinsäure nach Mayo-Protokoll, 5-FU/Folinsäure nach AIO-Schema oder Gemcitabine).

5.2 Klinische Behandlungsalgorithmen

Aufbauend auf der Analyse der aktuellen evidenzbasierten Literatur wurden klinische Behandlungsalgorithmen zu folgenden Themenbereichen erarbeitet:

- Pankreaskarzinom – Allgemeines Management
- Pankreaskarzinom – Fast-track-Recovery
- Pankreaskarzinom – Management Pankreasfistel
- Pankreaskarzinom – Frühe postoperative Blutung
- Pankreaskarzinom – Späte postoperative Blutung
- Zystische Tumore des Pankreas (IPMN, MCN) – Management
- Zystische Tumore des Pankreas – Diagnostik
- Zystische Tumore des Pankreas – Therapie

Die Algorithmen wurden im Rahmen der Frühbesprechung der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie präsentiert und in den klinischen

Ablauf eingeführt. Sie sind auf dem internen Server der Klinik für jeden Mitarbeiter jederzeit abrufbar (P:/Schwarzes_Brett/Pankreas/Algorithmen). Die vollständigen Algorithmen sind im Anhang 9.1 dargestellt.

5.3 Patientenguide

Es wurde ein klinischer Pfad für die Patienten erstellt („Patientenguide“). Dabei handelt es sich um eine übersichtliche und in allgemeinverständlicher Sprache verfasste Darstellung des für den Patienten bevorstehenden Krankenhausaufenthaltes. Der Patientenguide soll dem Patienten vor seiner Operation ausgehändigt werden. Er wurde, ebenso wie die Behandlungsalgorithmen, im Rahmen der Frühbesprechung der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie präsentiert und in den klinischen Ablauf eingeführt. Abrufbar ist er unter P:/Schwarzes_Brett/Pankreas/Patientenguide auf dem internen Server der Klinik. Die vollständige Darstellung des Patientenguides enthält Anhang 9.2.

5.4 Patientenbefragung/Statistik

Um die Angaben der Fragebögen statistisch auswerten zu können, wurden den einzelnen Antwortmöglichkeiten folgende Wertelabels zugeordnet:

- „trifft voll und ganz zu“ – 1
- „trifft eher zu“ – 2
- „trifft nur teils zu“ – 3
- „trifft eher nicht zu“ – 4
- „trifft gar nicht zu“ – 5

Die detaillierten Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in Tabelle 17 enthalten.

Die einzelnen Fragen (Merkmale) sind dabei wie folgt codiert:

1.1 – Die veranlasste Diagnostik erschien mir angemessen.

1.2 – Über die durchgeführten diagnostischen Methoden wurde ich umfassend informiert und aufgeklärt.

1.3 – Die Ergebnisse der durchgeführten diagnostischen Untersuchungen wurden mir angemessen durch die Ärztin/den Arzt erläutert.

1.4 – Es schien mir, als wurden einzelne diagnostische Schritte wiederholt beziehungsweise doppelt durchgeführt.

2.1 – Die veranlasste Therapie erschien mir angemessen.

2.2 – Über die durchgeführten therapeutischen Schritte wurde ich umfassend informiert und aufgeklärt.

2.3 – Die Ergebnisse der durchgeführten Therapie wurden mir angemessen durch die Ärztin/den Arzt erläutert.

2.4 – Die therapeutischen Schritte erschienen mir bestens organisiert.

2.5 – Die Ärztin/der Arzt nahm sich zu wenig Zeit für mich.

3.1 – Ich fühlte mich umfassend über den Ablauf meiner stationären Behandlung informiert.

3.2 – Ich hatte das Gefühl, während meines Aufenthaltes in der Klinik in guten Händen zu sein.

3.3 – Alles in Allem hatte ich mir meinen Aufenthalt so vorgestellt.

3.4 – Für meine Beschwerden habe ich mir die richtige Klinik ausgesucht.

3.5 – Ich würde mich, falls nötig, jederzeit wieder in der Klinik für AVGC behandeln lassen.

G – Bewerten Sie bitte abschließend Ihren Aufenthalt in unserer Klinik! → Antwortmöglichkeiten auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 10 („ausgezeichnet“)

Tabelle 17: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der einzelnen Merkmale, **grün** = Patientenkollektiv **vor** Implementierung von Algorithmen/Patientenguide (n=20), **blau** = Patientenkollektiv **nach** Implementierung von Algorithmen/Patientenguide (n=15); p-Werte beim Vergleich der beiden Patientenkollektive mittels Mann-Whitney-Test, signifikante p-Werte < 0,05 **fett** dargestellt

	Diagnostik				Therapie					Patientenzufriedenheit					
	1.1	1.2	1.3	1.4	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	G
MW	1,8	2,0	2,2	3,7	2,1	2,1	2,3	2,3	3,8	2,4	1,6	2,2	1,7	1,7	7,8
SD	1,3	0,8	0,8	1,1	1,0	0,9	0,8	1,1	0,9	1,0	0,9	0,8	1,0	0,6	0,7
MW	1,7	1,7	2,2	3,6	1,7	1,6	1,6	1,9	4,6	1,7	1,6	1,8	1,6	2,0	8,9
SD	0,7	0,7	0,6	0,8	0,7	0,5	0,5	0,7	0,5	0,7	0,7	0,8	0,7	0,9	0,6
p	0,8	0,4	0,9	0,7	0,2	0,2	0,1	0,2	0,03	0,047	0,9	0,4	0,8	0,3	0,01

Eine Charakterisierung der beiden Patientenkollektive hinsichtlich verschiedener Parameter enthält Tabelle 18.

Tabelle 18: Beschreibung der beiden Patientenkollektive

	Vor Implementierung	Nach Implementierung
Alter (Mittelwert)	61,3 a	70,9 a
Geschlecht	35% weiblich, 65% männlich	46% weiblich, 54% männlich
Tumorentität	Adenokarzinom – 80% Neuroendokriner Tumor – 15% MEN – 5%	Adenokarzinom – 80% IPMN – 20%
Tumorstadium (nach UICC)	Stadium I – 10% Stadium II – 85% Stadium III – 5%	Stadium I – 7% Stadium II – 80% Stadium III – 13%
Operationsverfahren	PPPD – 50% Pankreatektomie – 35% Pankreaslinksresektion – 5% Tumorenukleation – 10%	PPPD – 60% Pankreatektomie – 30% Pankreaslinksresektion – 10% Tumorenukleation – 0%
Krankenhausaufenthalts- dauer (Mittelwert)	29 d	22 d

MEN – multiple endokrine Neoplasie IPMN – Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie

6 Diskussion

Analyse der evidenzbasierten Literatur Klarheit herrscht heutzutage über Nützlichkeit und Indikationen von CT, MRT, EUS und ERCP im Rahmen von **Diagnostik und Staging**. Demgegenüber ist der Stellenwert des one stop shop-Konzeptes unklar und aktuell Gegenstand der Forschung. Während vermutet wird, dass die Bedeutung der Laparoskopie im Bereich Diagnostik/Staging sinken wird, wird dem PET/CT eine Erhöhung des Stellenwertes in der Zukunft zugetraut (Dibble et al. 2012). Bezüglich einer routinemäßigen **neoadjuvanten Therapie** ist die Studienlage aktuell nicht ausreichend. Die **chirurgische Therapie** ist das einzige kurative Therapieverfahren des Pankreaskarzinoms, wobei die klassische Kausch-Whipple Operation (KW) und die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) konkurrieren und nach aktueller Studienlage als gleichwertig zu betrachten sind. Dem Vorteil der signifikant kürzeren OP-Dauer bei der PPPD (im Mittel minus 68 Minuten), stehen aktuell noch einige Unklarheiten gegenüber wie beispielsweise die Frage, ob die PPPD zu höheren Rezidivraten führt oder ob sich der Pyloruserhalt positiv auf die Lebensqualität auswirkt (Diener et al. 2008). Der wichtigste Punkt bei der Resektion von Gefäßen ist das Vorhandensein einer großen gefäßchirurgische Expertise, weshalb diese Prozedur nur in Zentren durchgeführt werden sollte. Während die Resektion der Pfortader beziehungsweise von Teilen ihrer Hauptäste heutzutage üblich ist, hat sich die Resektion von arteriellen Gefäßen noch nicht allgemein etabliert und wird allenfalls im Rahmen von Einzelfallentscheidungen durchgeführt. Von einer routinemäßigen präoperativen biliären Drainage respektive Stentanlage wird heutzutage abgeraten, da hier die Nachteile überwiegen. Eine erweiterte Lymphadenektomie sollte ebenfalls nicht durchgeführt werden, da sie zu einer höheren Morbidität führen kann. Der wichtigste Punkt bei der gastrointestinalen Rekonstruktion ist die Erfahrung des Operateurs. Darüber hinaus gibt es einen Trend zur antekolische Variante der Rekonstruktion. Die Festlegung von international einheitlichen Definitionen von Pankreasfisteln und Blutungsereignissen nach Pankreasresektionen führten in den letzten Jahren zu Fortschritten beim Management von Komplikationen, welche in unsere

Behandlungsalgorithmen einfließen. **Insgesamt ist zu konstatieren, dass bei der chirurgischen Therapie die Faktoren Expertise, Erfahrung und persönliche Vorlieben generell eine herausragende Rolle spielen.** Die aktuelle Studienlage bezüglich verschiedener Techniken ist demgegenüber von geringerer Bedeutung. Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I bis III wird eine **adjuvante Therapie** empfohlen, obwohl es keine einheitlichen Therapieregimes gibt. Forschungsbedarf gibt es überdies bei der Definition von Patientengruppen, die vorzugsweise von einer adjuvanten Therapie profitieren (Garofalo et al. 2006).

Klinische Behandlungsalgorithmen Wir erarbeiteten und implementierten unsere Algorithmen vor dem Hintergrund, dass eine allgemein anerkannte Bezeichnung sowie Definition des zugrunde liegenden Konzeptes der klinischen Pfade bis heute nicht existiert (Witte 2008). Wir entschieden uns für die Bezeichnung „klinische Behandlungsalgorithmen“, da dieser Ausdruck der vorliegenden grafischen Form der Algorithmen am meisten Rechnung trägt. Die intensive Recherche nach klinischen Pfaden, Schemata o. ä. ergab, dass detaillierte Beschreibungen des chronologischen Vorgehens bei Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Tumoren des Pankreas in der Literatur eine Seltenheit sind. Eine Ausnahme stellt dabei lediglich das umfangreiche SOP der Charité Berlin (Charité 2011) dar. Es zeigte sich, dass die klinischen Behandlungsalgorithmen vor allem für weniger erfahrene Assistenzärzte ein wichtiges Hilfsmittel in klinischen Situationen sein können. Diesbezüglich ist die einfache und klare Strukturierung der Algorithmen hilfreich, bei der jeder im Pfad eingeschlagene Weg zu einer konkreten Handlungsempfehlung führt. Diese Handlungsempfehlung kann beziehungsweise sollte immer situationsabhängig kritisch hinterfragt werden.

Gegenstand zukünftiger Forschung am UKJ sollte die weitere Verbesserung und Verfeinerung der Behandlungsalgorithmen anhand klinischer Vorgaben (zum Beispiel perioperatives Management) sein. Darüber hinaus ist die Erfassung von Parametern, die konkrete Aussagen zum Gesamtnutzen der Behandlungsalgorithmen ermöglichen (Patienten- und Mitarbeiterzufriedenheit, Kosten, Krankenhausaufenthaltsdauer, Nutzung von Synergien im

Klinikbetrieb), wünschenswert. Dem kommt vor dem Hintergrund bisher unzureichender diesbezüglicher Daten in der Literatur (Ronellenfisch et al. 2008) eine besondere Bedeutung zu. Das Potenzial für messbare positive Effekte sollte bei Operationen mit einem sehr komplexen perioperativen Management, wie sie Pankreasresektionen darstellen, vorhanden sein (Matthias et al. 2009, Witte 2008).

Patientenguide Der Patientenguide stellt einen klinischen Pfad speziell für die Patienten dar. Die Abläufe im Krankenhaus, die den Patienten direkt betreffen, sind dabei in einfacher und allgemeinverständlicher Sprache dargestellt. Der Guide soll die Patienten informieren, die Angst vor der Operation mildern, den Krankenhausaufenthalt für die Patienten angenehmer gestalten und nicht zuletzt Fragen beantworten. Dabei zeigte sich, dass die Patienten den Guide und die damit angebotenen zusätzlichen beziehungsweise umfassenderen Informationen dankbar entgegennehmen. Sie schätzten ihn vor allem als einfache und unkomplizierte Informationsquelle vor dem operativen Eingriff. Eine Diskussion die Operation betreffender eher fachlicher Dinge wird in der Regel nicht gewünscht. Die Patienten waren am zufriedensten, wenn der Guide nur mit wenigen Sätzen erläutert wurde, sie daneben aber selbst ausreichend Gelegenheit bekamen, ihre Gedanken, Ängste u. ä. zum Ausdruck zu bringen. Dies liegt offenbar darin begründet, dass sie in der Regel bereits ausreichend durch ärztliches und pflegerisches Personal aufgeklärt wurden. Demgegenüber herrschte nach erfolgter Operation größerer Diskussionsbedarf hinsichtlich Verlauf und Erfolg der Operation sowie des weiteren Prozedere und der Prognose. Hier fühlten sich manche Patienten nicht ausreichend informiert. Generell beklagten viele Patienten, dass die Arzt-Patienten-Gespräche auf einem fachlich zu hohem Niveau stattfinden, dem sie oft nicht oder nur ungenügend folgen können. Außerdem zeigte sich, dass ein standardisierter Patientenguide, wie der im Rahmen vorliegender Arbeit verwendete, den individuellen Gegebenheiten bei verschiedenen Patienten gelegentlich nicht vollständig gerecht werden kann. Gegenstand zukünftiger Forschung sollte daher der Versuch einer Individualisierung des Patientenguides sein.

Statistische Auswertung Allgemein kann konstatiert werden, dass die Klinik für AVGC des UKJ bei der Befragung der Patienten gut abgeschnitten hat. Die positiven Fragetypen wurden in der Regel mit „trifft voll und ganz zu“ oder „trifft eher zu“ und die negativen Fragetypen dementsprechend mit „trifft eher nicht zu“ oder „trifft gar nicht zu“ bewertet. Die Gesamtzufriedenheit lag vor Einführung von Algorithmen/Patientenguide bereits bei 7,8 Punkten auf einer Skala mit einem Maximum von 10 möglichen Punkten. Das beste Einzelergebnis erzielte dabei die Frage ob die Patienten das Gefühl hatten, während ihres Aufenthaltes in der Klinik in guten Händen zu sein (Ergebnis von 1,6 Punkten, das bedeutet, zirka 50% der Patienten waren der Meinung die Aussage „trifft voll und ganz zu“ und zirka 50% gaben an, die Aussage „trifft eher zu“). Das schlechteste Ergebnis erbrachte demgegenüber die Frage, ob die Patienten sich umfassend über den Ablauf der stationären Behandlung informiert fühlten (Ergebnis von 2,4 Punkten, das bedeutet, zirka 50% der Patienten waren der Meinung die Aussage „trifft eher zu“ und zirka 50% gaben an, die Aussage „trifft nur teils zu“). Ein Unterschied in der Patientenbewertung der ärztlichen Qualität in der Diagnostik im Vergleich zur Therapie konnte nicht festgestellt werden.

Durch die Einführung von Algorithmen/Patientenguide erhöhte sich die Gesamtzufriedenheit signifikant um 1,1 Punkte auf im Mittel 8,9 Punkte (p-Wert von 0,01). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen (vor und nach Implementierung von Algorithmen/Patientenguide) ergaben sich außerdem für die Punkte 2.5 (p-Wert von 0,03) und 3.1 (p-Wert von 0,047). Dies entspricht im Wesentlichen den Punkten, die durch Einführung des Patientenguides in den klinischen Ablauf und der damit verbundenen intensiveren Betreuung beeinflusst werden können. Die befragten Patienten fühlten sich demnach nicht nur besser über den Gesamt Ablauf der stationären Behandlung informiert (Verbesserung um 0,4 Punkte auf 1,8 Punkte). Es klagte außerdem auch kein Patient darüber, dass der Arzt/die Ärztin sich zu wenig Zeit für ihn genommen hatte (Verbesserung um 0,8 Punkte auf 4,6 Punkte), was bei 3 Patienten der vor Implementierung befragten Patientengruppe der Fall war.

Eine Evaluation der Nützlichkeit der Behandlungsalgorithmen im klinischen Alltag war mit Hilfe des Fragebogens nicht möglich und sollte Gegenstand zukünftiger Forschung am UKJ sein.

7 Schlussfolgerungen

Der Patientenguide stellt ein geeignetes Instrument zur Verbesserung der Patienteninformation dar. Es konnte eine signifikant höhere Patientenzufriedenheit nachgewiesen werden. Der Nutzen der klinischen Behandlungsalgorithmen sollte zukünftig gezielt untersucht und evaluiert werden.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

ADAMEK HE, ALBERT J, BREER H et al. (2000). Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000, 356: 190–193.

AGARWAL B, ABU-HAMDA E, MOLKE KL et al. (2004). Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:844-50.

ALEXAKIS N, HALLORAN C, RARATY M, GHANEH P, SUTTON R, NEOPTOLEMOS JP (2004a). Current standards of surgery for pancreatic cancer. *British Journal of Surgery* 2004, 91: 1410-1427.

ALEXAKIS N, SUTTON R, NEOPTOLEMOS JP (2004b). Surgical Treatment of Pancreatic Fistula. *Dig Surg* 2004, 21:262–274.

ANLAUF M, SIPOS B, KLÖPPEL G (2005). Tumoren des endokrinen Pankreas. *Pathologe* 2005, 26:64–51.

Aranha GV (1998). A technique for pancreaticogastrostomy. *Am J Surg* 1998, 175: 328–329.

AWMF (2010). <http://leitlinien.net/>. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. Stand 10/2010.

BAHRA M, JACOB D, LANGREHR JM, GLANEMANN M, SCHUMACHER G, LOPEZ-HÄNNINEN E, NEUHAUS P (2008). Metastasen im Pankreas. Wann ist eine Resektion sinnvoll? *Chirurg* 2008, 79:241–248.

BALCOM JH, RATTNER DW, WARSHAW AL, CHANG Y, FERNANDEZ-DEL-CASTILLO C (2001). Tenyear experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001, 136: 391–398.

Balzano G, Zerbi A, Braga M, Rocchetti S, Beneduce AA, Di Carlo V (2008). Fast-track recovery programme after pancreatoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg* 2008, 95(11):1387-93.

BASSI C, FALCONI M, MOLINARI E, MANTOVANI W, BUTTURINI G, GUMBS AA, SALVIA R, PEDERZOLI P (2003). Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. *Surgery* 2003, 134:766–771.

BASSI C, DERVENIS C, BUTTURINI G, FINGERHUT A, YEO C, IZBICKI J, NEOPTOLEMOS J, SARR M, TRAVERSOW, BÜCHLER M (2005a). Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005,138:8-13.

BASSI C, FALCONI M, MOLINARI E (2005b). Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg* 2005, 242:767–71.

BATIGNANI G, FRATINI G, ZUCKERMANN M, BIANCHINI E, TONELLI F (2005). Comparison of Wirsung-jejunal duct-to-mucosa and dunking technique for pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005, 4:450–455.

BEGER HG, GANSAUGE F, SCHWAB M, POCH B (2007). Pancreatic head resection: the risk for local and systemic complications in 1315 patients - a monoinstitutional experience. *Am J Surg* 194:S16–S19.

BENINI L, CAVALLINI G, ZORDAN D et al. (1988). A clinical evaluation of monoclonal (CA19-9, CA50, CA12-5) and polyclonal (CEA, TPA) antibody-defined antigens for the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 1988, 3: 61-66.

BERBERAT P, FRIESS H, KASHIWAGI M et al. (1999a). Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg* 1999,23:882-887.

BERBERAT P, FRIESS H, KLEEFF J, UHL W, BÜCHLER MW (1999b). Prevention and Treatment of Complications in Pancreatic Cancer Surgery. *Dig Surg* 1999,16:327–336.

BETH ISRAEL (2011).

<http://www.bidmc.org/CentersandDepartments/Departments/TransplantInstitute/~media/Files/CentersandDepartments/TransplantInstitute/TransplantClinicalPa>

tway/Pathways%20Family%20Version/panc%20recipient%20patient%20path.a shx. Stand 03/2011.

BIPAT S, PHOA SS, VAN DELDENOM, BOSSUYTPM, GOUMA DJ, LAMÉRIS JS (2005). Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005,29:438-45.

BLEY TA, UHL M, SIMON P, MAYERLE J, GHANEM NA, GEML B, SAUERESSIG U, LANGER M (2005). Diagnostic accuracy of MRI for preoperative staging of pancreatic carcinoma: tendency of understanding. *In Vivo* 2005, 19(6)983 :-7.

BRAND R (2004). Pancreatic Cancer. *Dis Mon* 2004, 50: 545-555.

BRODSKY JT, TURNBULL AD (1991). Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The 'sentinel bleed'. *Arch Surg* 1991, 126:1037–1040.

BRONSTEIN YL, LOYER EM, KAUR H et al. (2004). Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004, 182:619-623.

BRUNNER TB, GRABENBAUER GG, KLEIN P, BAUM U, PAPADOPOULOS T, BAUTZ W, HOHENBERGER W, SAUER R (2003). Phase I trial of strictly time-scheduled gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer (1). *Int J Radiat Oncol BiolPhys* 2003, 55: 144-153.

BRUNNER TB, SAUER R (2007). Die Radiochemotherapie im multimodalen Behandlungskonzept des Pankreaskarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2007, 132:808-812.

BUCHS NC, BUHLER L, BUCHER P, ET AL. (2011). Value of contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011, 26:657–662.

BURKHART RA, RELLES D, PINEDA DM, GABALE S, SAUTER PK, ROSATO EL, KONIARIS LG, LAVU H, KENNEDY EP, YEO CJ, WINTER JM (2013). Defining Treatment and Outcomes of Hepaticojejunostomy Failure Following

Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2013, Jan 5. [Epub ahead of print].

CAMERON JL (2006). One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006, 244(1):10–15.

CATALANO C, LAGHI A, FRAIOLI F (2003). Pancreatic carcinoma: the role of highresolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. *Eur Radiol* 2003,13:149-56.

CHARITÉ (2011).

http://www.charite.de/avt/medizin/lebergallengangbauchspeicheldruese/bauchspeicheldruese/sop/sop_bauchspeicheldruese.htm, Stand 03/2011

COCHRANE (2011). <http://www.cochrane.de/de/evidenzbasierte-medizin-0>. Stand 03/2011.

CHONG M, FREENY PC, SCHMIEDL UP (1998). Pancreatic arterial anatomy: depiction with dual-phase helical CT. *Radiology* 1998, 208: 537–542.

CHROMIK AM, JANOT M, SÜLBERG D, SEELIG MH, UHL W (2008). Pankreaslinksresektion. *Chirurg* 2008, 79:1123–1133.

CONNOR S, ALEXAKIS N, GARDEN OJ, LEANDROS E, BRAMIS J, WIGMORE SJ (2005). Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *British Journal of Surgery* 2005, 92(9):1059–67.

DEBELLIS M, PALAIA R, SANDOMENICO C, DI GIROLAMO E, CASCELLA M, FIORE F (2012). Is preoperative endoscopic biliary drainage indicated for jaundiced patients with resectable pancreatic cancer? *Curr Drug Targets* 2012, 13(6):753-63.

DE CASTRO SMM, BUSCH ORC, GOUMA DJ (2004). Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004, 18(5):847–864.

DE CASTRO SM, KUHLMANN KF, BUSCH OR, VAN DELDEN OM, LAMERIS JS, VAN GULIK TM, OBERTOP H, GOUMA DJ (2005). Delayed massive hemorrhage after

pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery? *Ann Surg* 2005, 241:85–91.

DELCORE R (1996). Significance of lymph node metastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection. *Am J Surg* 1996, 172(5):463–469.

DELMASCHIO A, VANZULLI A, SIRONI S et al. (1991). Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and Ctguided fine-needle biopsy. *Radiology* 1991,178: 95-99.

DEOLIVEIRA ML, WINTER JM, SCHAFER M (2006). Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006, 244: 931–937.

DEWITT J, DEVERAUX B, CHRISWELL M, MCGREEVY K, HOWARD T, IMPERIALETF et al. (2004). Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann InternMed* 2004,141:753-63.

DEWITT J, DEVEREAUX BM, LEHMAN GA (2006). Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006,4:717–25.

DIBBLE EH, KARANTANIS D, MERCIER G, PELLER PJ, KACHNIC LA, SUBRAMANIAM RM (2012). PET/CT of Cancer Patients: Part 1, Pancreatic Neoplasms. *AJR* 2012, 199:952–967.

DIEHL SJ, LEHMANN KJ, SADICK M, LACHMANN R, GEORGI M (1998). Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998,206:373-8.

DIENER M, HEUKAEUFER C, SCHWARZER G, SEILER CM, ANTES G, KNAEBEL HP, BÜCHLER MW (2008). Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006053. DOI: 10.1002/14651858.CD006053.pub2.

- DIXON E, FINGERHUT A, BASSI C (2006). Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2006, 93: 1435 authors' comment (*Br J Surg* 2006, 93: 929–936).
- DUFFAS JP, SUC B, MSIKA S (2005). A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2005, 189:720 –9.
- ESPOSITO I (2008). Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008, 15(6):1651–1660.
- FANG Y, GURUSAMY KS, WANG Q, DAVIDSON BR, LIN H, XIE X, WANG C (2012). Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12;9:CD005444. doi: 10.1002/14651858.CD005444.pub3
- FARLEY DR, SCHWALL G, TREDE M (1996). Completion pancreatectomy for surgical complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1996, 83:176–179.
- FARNELL MB, PEARSON RK, SARR MG, DiMAGNO EP, BURGART LJ, DAHL TR (2005). A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005, 138:618–628, discussion 628–630.
- FIETKAU R, HEINEMANN V, OETTL H, KNOEFEL WT, TANNAPFEL A (2012). Neue Daten zum Pankreaskarzinom. *Onkologie* 2010, 33(suppl 4):31–35.
- FINKS JF, OSBORNE NH, BIRKMEYER JD (2011). Trends in Hospital Volume and Operative Mortality for High-Risk Surgery. *N Engl J Med* 2011, 364(22): 2128–2137.
- FITZMAURICE C, SEILER CM, BÜCHLER MW, DIENER MK (2010). Überleben, Mortalität und Lebensqualität nach pyloruserhaltender oder klassischer Whipple-Operation. *Chirurg* 2010, 81:454-471.
- FORTNER JG (1973). Regional resection of cancer of the pancreas:a new surgical approach. *Surgery* 1973, 73(2):307–320.

- FREELove R, WALLING AD (2006). Pancreatic Cancer: Diagnosis and Management. *American Family Physician* 2006, 73: 485-492.
- FRIESS H, LANGHANS J, EBERT M ET AL. (1995). Diagnosis of pancreatic cancer by 2[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut* 1995, 36: 771-777.
- FUHRMAN GM, LEACH SD, STALEY CA (1996). Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg* 1996, 223:154–162.
- GAA J, WENDL K, TESDAL IK, MEIER-WILLERSEN HJ, LEHMANN KJ, BÖHM C, MÖCKEL R, RICHTER A, TREDE M, GEORGI M (1999). Combined use of MRI and MR cholangiopancreatography and contrast enhanced dual phase 3-D MR angiography in diagnosis of pancreatic tumors: initial clinical results. *Röfo* 1999, 170(6):528-33.
- GAA J, RICHTER A, LORENZ D, POST S, GEORGI M, TREDE M (2001). Kernspintomographische Diagnostik von Pankreastumoren. *Dt Ärztebl* 2001, 98:A392–394.
- GAROFALO M, FLANNERY T, REGINE W (2006). The case for adjuvant chemoradiation for pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006, 20(2): 403-416.
- GEER RJ, BRENNAN MF (1993). Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993, 165(1):68–73.
- GHANEH P, MAGEE C, NEOPTOLEMOS JP (2003). Pancreatic cancer. In: Williams C, eds. Evidence-based oncology. London: *BMJ Books* 2003:247–72.
- GHANEH P, SULTANA A, SHORE S, STOCKEN D, NEOPTOLEMOS (2006). The case for adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006, 20 (2): 383-401.
- GHANEH P, COSTELLO E, NEOPTOLEMOS JP (2007). Biology and management of pancreatic cancer. *Gut* 2007, 56: 1134-1152.

- GHANEH P, SMITH R, TUDOR-SMITH C, RARATY M, NEOPTOLEMOS JP (2008). Neoadjuvant and adjuvant strategies for pancreatic cancer. *EJSO* 2008, 34: 297-305.
- GLANEMANN M, BAHRA M, NEUHAUS P (2008a). Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion. *Chirurg* 2008, 79:1107–1114.
- GLANEMANN M, SHI B, LIANG F, SUN XG, BAHRA M, JACOB D, NEUMANN U, NEUHAUS P (2008b). Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World Journal of Surgical Oncology* 2008, 6:123.
- GLASBRENNER B, SCHWARZ M, PAULS S, PRECLIK G, BEGER HG, ADLER G (2000). Prospective comparison of endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the preoperative assessment of masses in the pancreatic head. *Dig Surg* 2000, 17: 468-474.
- GOONETILLEKE KS, SIRIWARDENA AK (2006). Systematic Review of Peri-Operative Nutritional Supplementation in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *JOP. J Pancreas* (Online) 2006, 7(1):5-13.
- GOUMA DJ, VAN GEENEN RC, VAN GULIK TM, DE HAAN RJ, DE WIT LT, BUSCH OR (2000). Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Annals of Surgery* 2000, 232(6):786–95.
- GRENACHER L, KLAUSS M, DUKIC L (2004). Hochauflösende Bildgebung beim Pankreaskarzinom: prospektiver Vergleich von MRT und 4-Zeilen-Spiral-CT. *Fortschr Röntgenstr* 2004, 176:1624-1633.
- GRENACHER L, KLAUSS M (2009). Computed tomography of pancreatic tumors. *Radiologe* 2009, Feb;49(2):107-23.
- GURUSAMY KS, KOTI R, FUSAI G, DAVIDSON BR (2012). Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *CochraneDatabase of Systematic Reviews* 2012, Issue 6.
- GUTHRIE JA, SHERIDAN MB (2008). Investigation of abdominal pain to detect pancreatic cancer. *BMJ* 2008, 336: 1067-1069.

GUYATT G (1991). Evidence-based medicine [editorial]. *ACP J Club* 1991, 114(2):A-16.

HALLORAN CM, GHANEH P, BOSONNET L, HARTLEY MN, SUTTON R, NEOPTOLEMOS JP (2002). Complications of Pancreatic Cancer Resection. *Dig Surg* 2002,19:138–146.

HANNINEN E, SEHOULI J, HACH C et al. (2002). Prospective evaluation of pancreatic tumours: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002, 224:34-41.

HANNINEN EL, RICKE J, AMTHAUER H et al. (2005). Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer. *Acta Radiol* 2005, 46:117-25.

HARTEL M, WENTE MN, HINZ U, KLEEFF J, WAGNER M, MÜLLER MW, FRIESS H, BÜCHLER MW (2005). Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure. *Arch Surg* 2005, 140:1094–1099.

HARTWIG W, SCHNEIDER L, DIENER MK, BERGMANN F, BÜCHLER MW, WERNER J (2009). Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *British Journal of Surgery* 2009, 96: 5-20.

HEINRICH S, GOERRES GW, SCHÄFER M et al. (2005). Positron emission tomography/ computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005, 242:235-243

HIRATA K, EGAWA S, KIMURA Y, NOBUOKA T, OSHIMA H, KATSURAMAKI T, MIZUGUCHI T, FURUHATA T (2007). Current Status of Surgery for Pancreatic Cancer. *Digestive Surgery* 2007, 24: 137-147.

HOCKE M, IGNEE A, DIETRICH CF (2012). Advanced endosonographic diagnostic tools for discrimination of focal chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma--elastography, contrast enhanced high mechanical index (CEHMI) and low mechanical index (CELMi) endosonography in direct comparison. *Z Gastroenterol*. 2012, 50(2):199-203.

HUNT GC, FAIGEL DO (2002). Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Endosc* 2002, 55: 232-237.

HYODO M, NAGAI H (2000). Pancreatogastrostomy (PG) after pancreatoduodenectomy with or without duct-to-mucosa anastomosis for the small pancreatic duct: short- and long-term results. *Hepatogastroenterology* 2000, 47:1138–1141.

JAFFEE EM, HRUBAN RH, BIEDRZYCKI B, LAHERU D, SCHEPERS K, SAUTER PR et al. (2001). Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol* 2001, 19:145-56.

JAPANES SP (2003). Classification of Pancreatic Carcinoma 2 edn. 2003, Kanehara, Tokyo.

KAHLERT C, BÜCHLER MW, WEITZ J (2008). Extendierte Lymphknotendisektion und Gefäßresektion beim Pankreaskarzinom. *Chirurg* 2008, 79:1115–1122.

KALSER MH, ELLENBERG SS (1985). Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985, 120:899-903.

KAUHANEN SP, KOMAR G, SEPPANEN MP, ET AL. (2009). A prospective diagnostic accuracy study of (18)Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009, 250:957–963.

KAUSCH W (1912). Carcinoma of the duodenal papilla and its radical excision [Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung]. *Beitrage zur Klinischen Chirurgie* 1912, 78:439–86.

KAWAI M, YAMAUE H (2010). Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. *Surg Today* 2010, 40(11):1011-7.

KECK T, HOPT UT (2008). Totale Pankreatektomie. *Chirurg* 2008, 79:1134-1140.

- KENNEDY EP, ROSATO EL, SAUTER PK, ROSENBERG LM, DORIA C, MARINO IR, CHOJNACKI KA, BERGER AC, YEO CJ (2007). Initiation of a critical pathway for pancreaticoduodenectomy at an academic institution--the first step in multidisciplinary team building. *J Am Coll Surg* 2007, 204(5):917-23
- KENNEDY EP, GREYDA TR, SAUTER PK, ROSATO EL, CHOJNACKI KA, ROSATO FE JR, PROFETA BC, DORIA C, BERGER AC, YEO CJ (2009). Implementation of a critical pathway for distal pancreatectomy at an academic institution. *J Gastrointest Surg* 2009, 13(5):938-44.
- KHANNA A, WALKER GR, LIVINGSTONE AS et al. (2006). Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A metaanalysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006,10:689-697.
- KLAUTKE G, BRUNNER TB (2008). Radiotherapy in Pancreatic Cancer. *Strahlenther Onkol* 2008,184:557-64.
- KLEEFF J, DIENER MK, Z'GRAGGEN (2007). Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 2007, 245: 573–582.
- KLEESPIES A, ALBERTSMEIER M, OBEIDAT F (2008). The challenge of pancreatic anastomosis. *Langenbecks Arch Surg* 2008, 393: 459–471.
- KLINKENBIJL JH, JEEKEL J, SAHMOUD T, VAN PEL R, COUVREUR ML, VEENHOF CH et al. (1999). Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999, 230:776-782.
- KLÖPPEL G, KOSMAHL M, LÜTTGES J (2005). Intraduktale Pankreasneoplasien. Zystisch und häufig. *Pathologe* 2005, 26:31-36.
- KNAEBEL HP, DIENER MK, WENTE MN, BÜCHLER MW, SEILER CM (2005). Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *British Journal of Surgery* 2005, 92: 539–546.

- KOSMAHL M, PAUSER U, ANLAUF M, SIPOS B, PETERS K, LÜTTGES J, KLÖPPEL G (2005a). Zystische Pankreastumoren und ihre Klassifikation. *Pathologe* 2005, 26:22-30.
- KOSMAHL M, PETERS K, ANLAUF M, SIPOS B, PAUSER U, LÜTTGES J, KLÖPPEL G (2005b). Solid-pseudopapilläre Neoplasien. *Pathologe* 2005, 26:41-45.
- KOUKOUTSIS I, BELLAGAMBA R, MORRIS-STIFF G, WICKREMESEKERA S, COLDHAM C, WIGMORE SJ, MAYER AD, MIRZA DF, BUCKELS JA, BRAMHALL SR (2006). Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. *Dig Surg* 2006, 23:224–228.
- KUROSAKI I, HATAKEYAMA K (2004). Omental wrapping of skeletonized major vessels after pancreaticoduodenectomy. *Int Surg* 2004, 89:90–94.
- LACHMANN R, GEORGI M (1998). Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998, 206: 373-378.
- LANGREHR JM, BAHRA M, JACOB D, GLANEMANN M, NEUHAUS P (2005). Prospective randomized comparison between a new mattress technique and Cattell (duct-to-mucosa) pancreaticojejunostomy for pancreatic resection. *World J Surg* 2005, 29:1111–1119.
- LEACH SD (1998). Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998, 85(5):611–617.
- LEISTRITZ L (2009). Vorlesungsskript Medizinische Biometrie für Humanmediziner. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der FSU Jena.
- LEMMENS L, VAN ZELM R, BOREL RINKES I, VAN HILLEGERSBERG R, KERKKAMP H (2009). Clinical and organizational content of clinical pathways for digestive surgery: a systematic review. *Dig Surg* 2009,26(2):91-9.
- LIMONGELLI P, KHORSANDI SE, PAI M, JACKSON JE, TAIT P, TIERRIS J, HABIB NA, WILLIAMSON RCN, JIAO LR (2008). Management of Delayed Postoperative Hemorrhage After Pancreaticoduodenectomy A Meta-analysis. *Arch Surg* 2008, 143(10): 1001-1007.

- LÖHR JM, KLÖPPEL G (2005). Indikationen zur Pankreasbiopsie. *Pathologe* 2005, 26: 67-72.
- LOOS M, FRIESS H, KLEEF J (2009). Chirurgie maligner Pankreastumoren. *Radiologe* 2009, 49: 137-143.
- LOUHIMO J, ALFTHAN H, STENMAN UH, HAGLUND C (2004). Serum HCG beta and CA 72-4 are stronger prognostic factors than CEA, CA 19-9 and CA242 in pancreatic cancer. *Oncology* 2004,66:126-31.
- LÜTTGES J, KLÖPPEL G (2005). Das duktales Pankreaskarzinom und seine Vorläufer. *Pathologe* 2005, 26:12–17.
- LUTZ MP, POUREBRAHIM S (2008). Pankreaskarzinom. *Internist* 2008, 49:1079-1088.
- LYTRAS D, CONNOR S, BOSONNET L et al. (2005). Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Surg.* 2005,22: 55-61.
- LYTRAS D, PARASKEVAS KI, AVGERINOS C, MANES C, TOULOUMIS Z, PARASKEVA KD, DERVENIS C (2007). Therapeutic strategies for the management of delayed gastric emptying after pancreatic resection. *Langenbecks Arch Surg* 2007,392:1–12.
- MALESCI A, TOMMASINI MA, BONATO C et al. (1987). Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1987, 92: 60-67.
- MALLET-GUY P, VACHON A (1943). Pancreatites chroniques gauches. Masson et cie 1943, Paris.
- MATTHIAS HM, SCHWARZBACH M, RONELLENFITSCH U (2009). Klinikpfade in der Chirurgie – ein Instrument zur Steigerung von Qualität und Effizienz? *CHAZ* 2009, 10/2:80-86.
- MAYO WJ (1913). I. The surgery of the pancreas: I. Injuries to the pancreas in the course of operations on the stomach. II. Injuries to the pancreas in the course of operations on the spleen. III. Resection of half the pancreas for tumor. *Ann Surg* 1913, 58:145–150.

- MCCARTHY MJ, EVANS J, SAGAR G, NEOPTOLEMOS JP (1998). Prediction of resectability of pancreatic malignancy by computed tomography. *Br J Surg* 1998, 85: 320–325.
- MCKAY A, MACKENZIE S, SUTHERLAND FR, BATHE OF, DOIG C, DORT J, VOLLMER JR CM, DIXON E (2006). Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *British Journal of Surgery* 2006, 93: 929–936.
- MERTZ HR, SECHOPOULOS P, DELBEKE D, LEACH SD (2000). EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000, 52: 367-371.
- MICHALSKI CW, KLEEFF J, WENTE MN, DIENER MK, BÜCHLER MW, FRIESS H (2007a). Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *British Journal of Surgery* 2007, 94:265–273.
- MICHALSKI CW, WEITZ J, BÜCHLER MW (2007b). Surgery Insight: surgical management of pancreatic cancer. *Nature Clinical Practice Oncology* 2007, 4(9): 526-535.
- MICHL P, PAULS S, GRESS TM (2006). Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006: 20 (2):227–251.
- MILLER RC, IOTT MJ, CORSINI MM (2009). Review of Adjuvant Radiochemotherapy for Resected Pancreatic Cancer And Results from MAYO CLINIC for the 5th JUCTS Symposium. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2009, 75 (2): 364-368.
- MOLLBERG N, RAHBARI NN, KOCH M, HARTWIG W, HOEGER Y, BÜCHLER MW, WEITZ J (2011). Arterial resection during pancreatotomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011, 254(6):882-93.
- MU DQ, PENG SY, WANG GF (2004). Risk factors influencing recurrence following resection of pancreatic head cancer. *World J Gastroenterol* 2004, 10:906-909.

MÜLLER M (2009). Chirurgie für Studium und Praxis. Neunte Auflage. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.

NAKAMOTO Y, HIGASHI T, SAKAHARA H, TAMAKI N, KOGIRE M, DOI R et al. (2000). Delayed (18) F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer* 2000, 89:2547-54.

NAKANO H, BACHELLIER P, WEBER JC (2002). Arterial and vena caval resections combined with pancreaticoduodenectomy in highly selected patients with periampullary malignancies. *Hepatogastroenterology* 2002, 49:258–262.

NAKAO A, TAKEDA S, INOUE S, NOMOTO S, KANAZUMI N, SUGIMOTO H, FUJII T (2006). Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* 2006, 30(6):976-982.

NEOPTOLEMOS JP, STOCKEN DD, FRIESS H, BASSI C, DUNN JA, HICKEY H et al. (2004). A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004, 350:1200-1210.

NEOPTOLEMOS J, BÜCHLER M, STOCKEN DD, GHANEH P, SMITH D, C. BASSI C et al. (2009). A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009, 27(18 Suppl.): Abstract LBA4505.

NIEDERAU C, GRENDALL JH (1992). Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992,7(1):66-86.

NIMURA Y, NAGINO M, KATO H, MIYAGAWA S, YAMAGUCHI A, KINOSHITA T (2004). Regional versus extended lymph node dissection in radical pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a multicenter, randomized controlled trial. *HPB* 2004, 6(Suppl 1): 2 (Abstract).

OETTLE H, POST S, NEUHAUS P, GELLERT K, LANGREHR J, RIDWELSKI K et al. (2007). Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007, 297:267-277.

- OHIGASHI H, ISHIKAWA O, EGUCHI H et al. (2008). A simple and safe anastomosis in pancreaticogastrostomy using mattress sutures. *Am J Surg* 2008, 196: 130–134.
- PAGANUZZI M, ONETTO M, MARRONI P et al. (1988). CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer* 1988, 61: 2100-2108.
- PASQUALI C, SPERTI C, D'ANDREA AA et al. (1987). Evaluation of carbohydrate antigens 19-9 and 12-5 in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 1987, 2: 34-37.
- PAUSER U, KOSMAHL M, SIPOS B, KLÖPPEL G (2005). Mesenchymale Tumoren des Pankreas. *Pathologie* 2005, 26:52-58.
- PAWLIK TM (2005). Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer. *Arch Surg* 2005, 140(6):584–5591.
- PEDRAZZOLI S, DiCARLO V, DIONIGI R, MOSCA F, PEDERZOLI P, PASQUALI (1998). Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998, 228:508–517.
- PEDRAZZOLI S (1999). A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. *Dig Surg* 1999, 16(4):337–345.
- PETERS K, KLÖPPEL G (2005). Undifferenzierte Pankreaskarzinome. *Pathologie* 2005, 26:18–21.
- PHOA SS, TILLEMANN EH, VAN DELDEN OM (2005). Value of CT criteria in predicting survival in patients with potentially resectable pancreatic head carcinoma. *J Surg Oncol* 2005,91:33–40.
- PICOZZI VJ, KOZAREK RA, TRAVERSO LW (2003). Interferonbased adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2003, 185:476-80.

PISTERS PW, HUDEC WA, HESS KR et al. (2001). Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001, 234:47–55.

PORTER GA, PISTERS PW, MANSYUR C, BISANZ A, REYNA K, STANFORD P, LEE JE, EVANS DB (2000). Cost and utilization impact of a clinical pathway for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2000, 7: 484–489.

POVOSKI SP, KARPEH MS JR, CONLON KC. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy (1999). *Ann Surg* 1999, 230:131–142.

PROKESCH RW, CHOW LC, BEAULIEU CF et al. (2002). Local staging of pancreatic carcinoma with multi-detector row CT: use of curved planar reformationsinitial experience. *Radiology* 2002, 225:759-765.

RAMACCIATO G, MERCANTINI P, PETRUCCIANI N, ROMANO C, NIGRI G, AURELLO P, D'ANGELO F, RAVAIOLI M, DEL GAUDIO M, CUCCHETTI A, ERCOLANI G (2010). Pancreatic carcinoma presenting with invasion of the vena porta or the superior mesenteric vein: our experience and review of the literature. *Minerva Chir* 2010, 65(6):587-99.

RASPE HH (2007). Theorie, Geschichte und Ethik der Evidenzbasierten Medizin (EbM). In: Kunz R. et al. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin. 2. Aufl. Köln: Dt. Ärzteverl. 2007.

REGINE WF, WINTER KA, ABRAMS RA, SAFRAN H, HOFFMAN JP, KONSKI A et al. (2008) Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 299:1019-1026.

REISSFELDER C, KOCH M, BÜCHLER MW, WEITZ J (2007). Pankreaskarzinom. *Chirurg* 2007, 78:1059-1072.

REYA T, MORRISON SJ, CLARKE MF, WEISSMAN IL (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001, 414:105-11.

ROCHE CJ, HUGHES ML, GARVEY CJ (2003). CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2003,180:475–80.

RONELLENFITSCH U, RÖSSNER E, JAKOB J, POST S, HOHENBERGER P, SCHWARZBACH M (2008). Clinical Pathways in surgery: should we introduce them into clinical routine? A review article. *Langenbecks Arch Surg* 2008, 393(4):449-57.

ROSE DM, DELBEKE D, BEAUCHAMP RD et al. (1999). 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1999, 229: 729-737.

ROSS DE (1954). Carcinoma of the pancreas: a plea for total pancreatectomy. *Am J Surg* 1954, 87: 20

RUANO-RAVINA A, ORTEGA RA, GUEDEA F (2008). Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2008, 87: 318-325.

RUMSTADT B, SCHWAB M, KORTH P, SAMMAN M, TREDE M (1998). Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998, 227:236– 241.

SAIF MW (2007). Controversies in the Adjuvant Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma. *JOP. J Pancreas* (Online) 2007, 8(5):545-552.

SAIF MW (2009). Adjuvant Treatment of Pancreatic Cancer in 2009: Where Are We? *JOP. J Pancreas* (Online) 2009, 10(4):373-377.

SALDINGER PF, REILLY M, REYNOLDS K (2000). Is CT angiography sufficient for prediction of resectability of periampullary neoplasms? *J Gastrointest Surg* 2000,4:233–237.

SCHICK V, FRANZIUS C, BEYNA T, ET AL. (2008). Diagnostic impact of F-18-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008, 35:1775–1785.

SCHIMA W, BA-SSALAMAH A (1999). Radiologic staging of liver and pancreatic malignancies. *Radiologe* 1999, 39(7):568-77.

SCHIMA W, FÜGGER R, SCHOBER E (2002). Diagnosis and staging of pancreatic cancer: comparison of mangafodipir-enhanced MRI and contrast-enhanced helical hydro-CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002,179:717-724.

SCHIMA W, BA-SSALAMAH A, KÖBLINGER C, KULINNA-COSENTINI C, PUESPOEK A, GÖTZINGER P (2007). Pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2007, 17: 638-649

SEILER CA, WAGNER M, SADOWSKI C, KULLI C, BUCHLER MW (2000). Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2000, 4(5):443–52.

SENDER A, AVRIL N, HELMBERGER H et al. (2000). Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. *World J Surg* 2000, 24: 1121-1129.

SETTMACHER U, LANGREHR JM, HUSMANN I, EISELE R, BAHRA M, HEISE M, NEUHAUS P (2004). Reconstruction of visceral arteries with homografts in excision of the pancreas. *Chirurg* 2004, 75(12):1199-1206.

SEWNATH ME, KARSTEN TM, PRINS MH, RAUWS EJ, OBERTOP H, GOUMA DJ (2002). A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002, 236: 17–27.

SHIBATA K, MATSUMOTO T, YADA K, SASAKI A, OHTA M, KITANO S (2005). Factors predicting recurrence after resection of pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas* 2005, 31:69-73.

SHRIKHANDE SV, QURESHI SS, RAJNEESH N, SHUKLA PJ (2005). Pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy: do we need further studies? *World J Surg* 2005, 29:1642–1649.

SHRIKHANDE SV, D'SOUZA MA (2008). Pancreatic fistula after pancreatectomy: Evolving definitions, preventive strategies and modern management. *World J Gastroenterol* 2008, 14(38):5789-5796.

- SIPOS B, KLÖPPEL G (2005). Azinuszellkarzinome und Pankreatoblastome – Verwandt und doch unterschiedlich. *Pathologe* 2005, 26:37-40.
- SIRIWARDANA HPP, SIRIWARDANA AK (2006). Systematic review of outcome of synchronous portal–superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *British Journal of Surgery* 2006, 93: 662–673.
- SMOOT RL, CHRISTEIN JD, FARNELL MB (2007). An innovative option for venous reconstruction after pancreaticoduodenectomy: the left renal vein. *J Gastrointest Surg* 2007, 11(4):425–431
- SNADY H, BRUCKNER H, COOPERMANN A, PARADISO J, KIEFER L (2000). Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000, 89: 314-327
- SOHN TA, YEO CJ, CAMERON JL et al. (2000a). Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg* 2000, 4:258–267.
- SOHN TA, YEO CJ, CAMERON JL, KONIARIS L, KAUSHAL S, ABRAMS RA (2000b). Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2000, 4(6):567–79.
- SPITZ FR, ABBRUZZESE JL, LEE JE (1997). Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997,15:928–937.
- STANDOP J, OVERHAUS M, SCHÄFER N, TÜRLEA A, HIRNER A, KALFF JC (2009). Technik der Pankreatogastrostomie nach partieller Pankreatoduodenektomie. *Zentralbl Chir* 2009, 134:113–119.
- STITZENBERG KB, WATSON JC, ROBERTS A, KAGAN SA, COHEN SJ, KONSKI AA, HOFFMAN JP (2008). Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2008, 15(5):1399-1406.

STOCKEN DD, BUCHLER MW, DERVENIS C et al. (2005). Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005,92:1372-81.

STRASBERG SM, LINEHAN DC, CLAVIEN PA, BARKUN JS (2007). Proposal for definition and severity grading of pancreatic anastomosis failure and pancreatic occlusion failure. *Surgery* 2007, 141: 420-426.

TANAKA M, FERNANDEZ-DEL CASTILLO C, ADSAY V, CHARI S, FALCONI M, JANG JY, KIMURA W, LEVY P, PITMAN MB, SCHMIDT CM, SHIMIZU M, WOLFGANG CL, YAMAGUCHI K, YAMAO K (2012). International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012, 12:183-197.

TANI M, TERASAWA H, KAWAI M, INA S, HIRONO S, UCHIYAMA K, YAMAUE H (2006). Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2006, 243:316–320.

TATTERSALL RB (1997). Brittle diabetes revisited: the Third Arnold Bloom Memorial Lecture. *Diabet Med* 1997, 14: 99–110

TIMKE C, DEBUS JP (2009). Die Rolle der Strahlentherapie bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms aus der Sicht des Radioonkologen. *Radiologe* 2009, 49:149-153.

TRAVERSO LW, LONGMIRE WP JR (1980). Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Annals of Surgery* 1980, 192(3):306–10.

TRAVERSO LW, HASHIMOTO Y (2008). Delayed gastric emptying: the state of the highest level of evidence. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008, 15:262–269.

TSENG JF (2004). Pancreaticoduodenectomy with vascular resection:margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004, 8(8):935–950.

TSENG JF, TAMM EP, LEE JE, PISTERS PWT, EVANS DB (2006). Venous resection in pancreatic cancer surgery. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006, 20(2):349–364.

TURRINI O, MOUTARDIER V, GUIRAMAND J, LELONG B, BORIES E, SANNINI A, MAGNIN V, VIRET F, BLACHE JL, GIOVANNINI M, DELPERO JR (2005). Hemorrhage after duodenopancreatectomy: impact of neoadjuvant radiochemotherapy and experience with sentinel bleeding. *World J Surg* 2005, 29:212–216.

UNIKLINIKUM SAARLAND (2011).

http://www.uniklinikumsaarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/chirurgie/allgemeinchirurgie/infos_fuer_aerzte/behandlungspfade/klinische_pfade/. Stand 03/2011.

VAHLDIEK G, BROEMEL T, KLAPDOR R (1999). MR-cholangiopancreatography (MRCP) and MR-angiography: morphologic changes with magnetic resonance imaging. *Anticancer Res* 1999, 19(4A):2451-8.

VALENTINI V, CALVO F, RENI M, KREMPIEN R, SEDLMAYER F, BUCHLER MW, DI CARLO V, DOGLIETTO GB, FASTNER G, GARCIA-SABRIDO JL, MATTIUCCI G, MORGANTI AG, PASSONI P, ROEDER F, D'AGOSTINO GR (2008). Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: Joint analysis of the ISIOR-T-Europe experience. *Radiother Oncol*. Epub ahead of print

VALLS C, ANDIA E, SANCHEZ A (2002). Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2002, 178:821-826.

VAN BERGE HENEGOUWEN MI, DE WIT LT, VAN GULIK TM, OBERTOP H, GOUMA DJ (1997). Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg* 1997, 185:18–24.

VARGAS R, NINO-MURCIA M, TRUEBLOOD W, JEFFREY RBJ (2004). MDCT in pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 2004, 182:419-425.

VEDANTHAM S, LU DS, REBER HA, KADELL B (1998). Small peripancreatic veins: improved assessment in pancreatic cancer patients using thin-section pancreatic phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998, 170: 377–383.

VERBEKE CS (2006). Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2005, 93(10):1232–1237.

VOULGARI C, PAGONI S, PAXIMADAS S, VINIK AI (2012). "Brittleness" in diabetes: easier spoken than broken. *Diabetes Technol Ther* 2012, 14(9):835-48.

WAGNER M, REDAELLI C, LIETZ M (2004). Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004, 91:586-94.

WARSHAW AL (1988). Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 1988, 123: 550–553.

WATSON K (1944). Carcinoma of the ampulla of Vater. Successful radical resection. *British Journal of Surgery* 1944, 31:368–73.

WELLNER UF, MAKOWIEC F, SICK O, HOPT UT, KECK T (2012). Arguments for an individualized closure of the pancreatic remnant after distal pancreatic resection. *World J Gastrointest Surg* 2012, 4(5):114-120.

WELSCH T, BÜCHLER MW, SCHMIDT J (2008a). Chirurgie des Pankreaskarzinoms. *Z Gastroenterol* 2008, 46:1393–1403.

WELSCH T, FROMMHOLD K, HINZ U, WEIGAND MA, KLEEFF J, FRIESS H, BÜCHLER MW, SCHMIDT J (2008b). Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery* 2008, 143(1):20-28.

WENTE MN, BASSI C, DERVENIS C, FINGERHUT A, GOUMA DJ, IZBICKI JR, NEOPTOLEMOS JP, PADBURY RT, SARR MG, TRAVERSO W, YEO CJ, BÜCHLER MW (2007a). Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007, 142:761-768.

WENTE MN, SHRIKHANDE SV, MÜLLER MW, DIENER MK, SEILER CM, FRIESS H, BÜCHLER MW (2007b). Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Surgery* 2007, 193:171–183.

WENTE MN, VEIT JA, BASSI C, DERVENIS C, FINGERHUT A, GOUMA DJ, IZBICKI JR, NEOPTOLEMOS JP, PADBURY RT, SARR MG, YEO CJ, BUCHLER MW (2007c). Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007, 142:20–25.

WHIPPLE AO, PARSONS WB, MULLINS CR (1935). Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Annals of Surgery* 1935, 102:763–79.

WHO (2013).

www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/bb2-chap10.pdf. Stand 01/2013.

WICHMANN MW, ROTH M, JAUCH KW, BRUNS CJ (2006). A Prospective Clinical Feasibility Study for multimodal „Fast-Track“ Rehabilitation in Elective Pancreatic Cancer Surgery. *Rozhl Chir* 2006, 85:169–175.

WILKOWSKI R, THOMA M, HEINEMANN V, RAU HG, WAGNER A, STOFFREGEN C, DUHMKE E (2003). Radiochemotherapy with Gemcitabine and cisplatin in pancreatic cancer – feasible and effective. *Strahlenther Onkol* 2003, 179: 78-86.

WILLIAMSON RC, BLIOURAS N, COOPER MJ, DAVIES ER (1993). Gastric emptying and enterogastric reflux after conservative and conventional pancreatoduodenectomy. *Surgery* 1993, 114(1):82–6.

WITTE, F (2008). Klinikpfade in der Chirurgie: Vorteile für Patienten und Kliniken, Kongressbericht. *CHAZ* 2008, 11/12:501-504.

WOLFF RA, EVANS DB, CRANE CH (2002). Initial results of preoperative gemcitabine (GEM)-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2002, 20: 516.

WRAY CJ, AHMAD SA, MATTHEWS JB, LOWY AM (2005). Surgery for Pancreatic Cancer: Recent Controversies and Current Practice. *Gastroenterology* 2005, 128: 1626-1641.

YANG GY, WAGNER TD, FUSS M, THOMAS CR (2005). Multimodality Approaches for Pancreatic Cancer. *A Cancer Journal for Clinicians* 2005, 55: 352-367.

YEKEBAS EF, WOLFRAM L, CATALDEGIRMEN G, HABERMANN CR, BOGOEVSKI D, KOENIG AM, KAIFI J, SCHURR PG, BUBENHEIM M, NOLTE-ERNSTING C, ADAM G, IZBICKI JR (2007). Postpancreatectomy Hemorrhage: Diagnosis and Treatment An Analysis in 1669 Consecutive Pancreatic Resections. *Ann Surg* 2007,246: 269–280.

YEKEBAS EF, BOGOEVSKI D, CATALDEGIRMEN G, KUNZE C, MARX A, VASHIST YK, SCHURR PG, LIEBL L, THIELTGES S, GAWAD KA, SCHNEIDER C, IZBICKI JR (2008). En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 2008, 247(2):300-309.

YEO CJ (1995). Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995, 75:913–924.

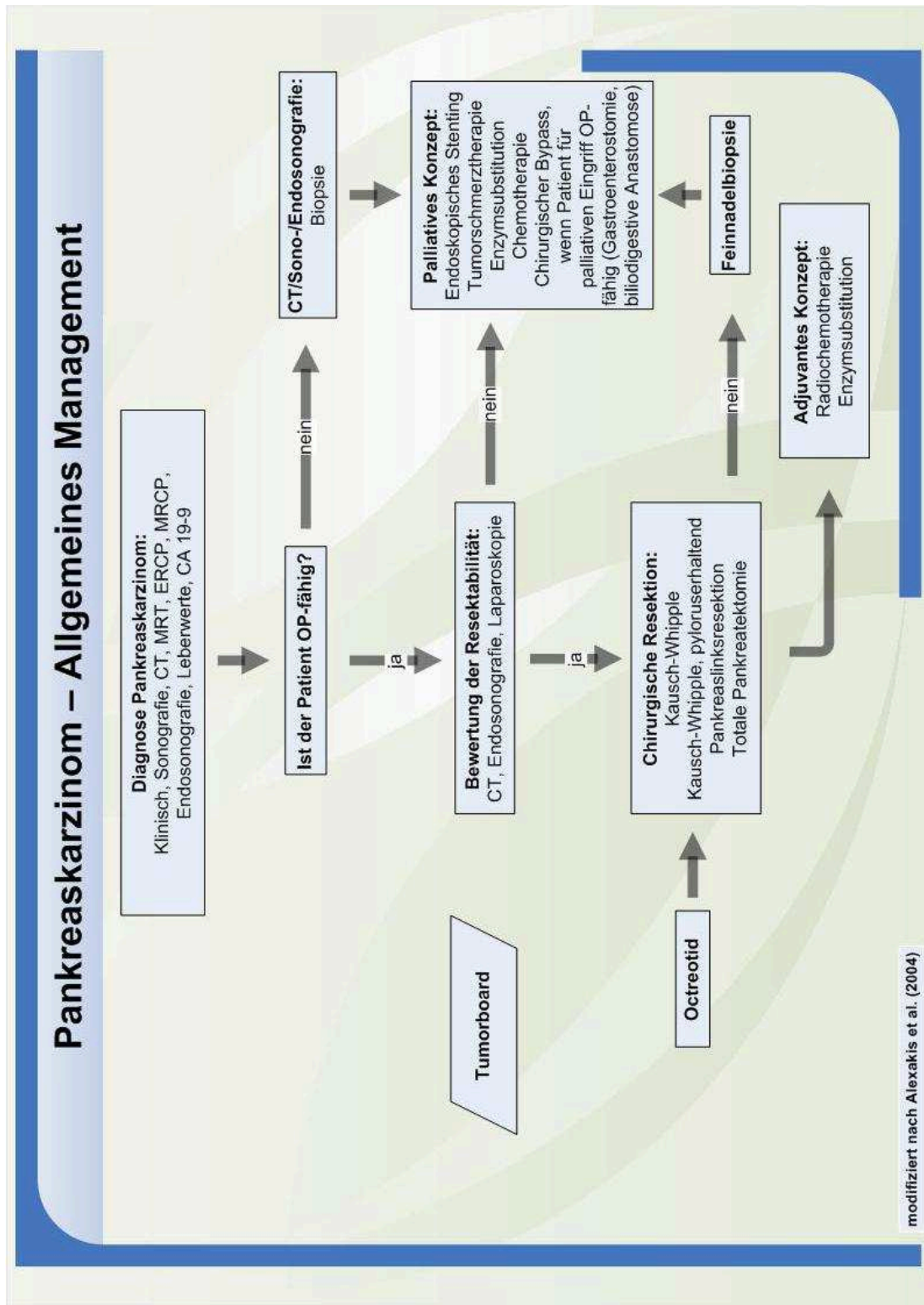
YEO CJ, CAMERON JL, LILLEMOR KD, SOHN TA, CAMPBELL KA, SAUTER PK (2002). Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002, 236:355–366, discussion 366–368.

Z'GRAGGEN K, FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO C, RATTNER DW, SIGALA H, WARSHAW AL (1998). Metastases to the Pancreas and Their Surgical Extirpation. *Arch Surg* 1998, 133(4):413-418.

ZUCKERMANN DS, RYAN DP (2008). Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer A Review. *Cancer* 2008, 112 (2): 243-249.

9 Anhang

9.1 Klinische Behandlungsalgorithmen



Pankreaskarzinom – Fast-Track-Recovery

Tag der Operation:

- Anlage Epiduralkatheter mit kontinuierlicher Infusion von Bupivacain und Fentanyl (4 – 6 ml/h bis einschließlich Tag 5) plus i.v.-Gabe von Paracetamol bzw. eines NSAR. Bei Kontraindikation Epiduralkatheter: Analgesie mit Morphin plus i.v.-Gabe von Paracetamol bzw. eines NSAR

1. Postoperativer Tag:

- Entfernung der Magensonde, wenn Drainagemenge < 300 ml
- i.v.-Gabe von Flüssigkeit (30 ml/kg pro Tag), fortzuführen bis adäquate orale Aufnahme möglich ist
- Mobilisation aus dem Bett für > 1h

2. Postoperativer Tag:

- Mobilisation aus dem Bett für > 2h

3. Postoperativer Tag:

- Mobilisation aus dem Bett für > 4h mit selbständiger Körperpflege

4. Postoperativer Tag:

- Aufnahme fester Nahrung

5. Postoperativer Tag:

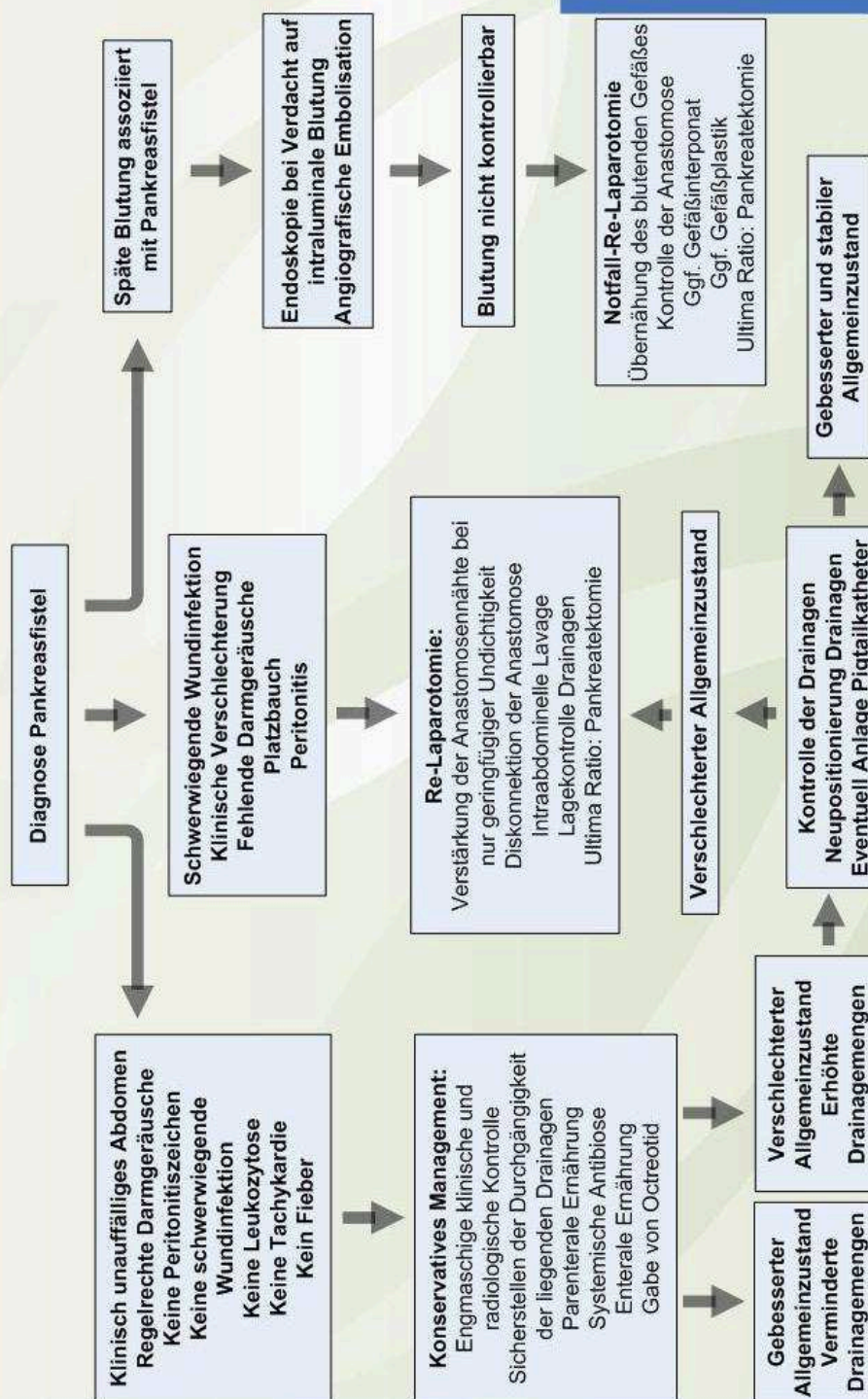
- Entfernung der Drainagen (Voraussetzung: tägliche Menge < 200 ml, keine Pankreasfistel diagnostiziert)
- Kostaufbau bis Zufuhr von 1000 kcal pro Tag am 8. postoperativen Tag
- Entfernung Epiduralkatheter

Entlassungskriterien:

- adäquate Aufnahme fester Nahrung (1000 kcal/Tag)
- adäquate Schmerztherapie mit oraler Medikation
- regelrechter Stuhlgang
- adäquate Mobilisation
- Kein Fieber für > 48h
- Patient akzeptiert Entlassung

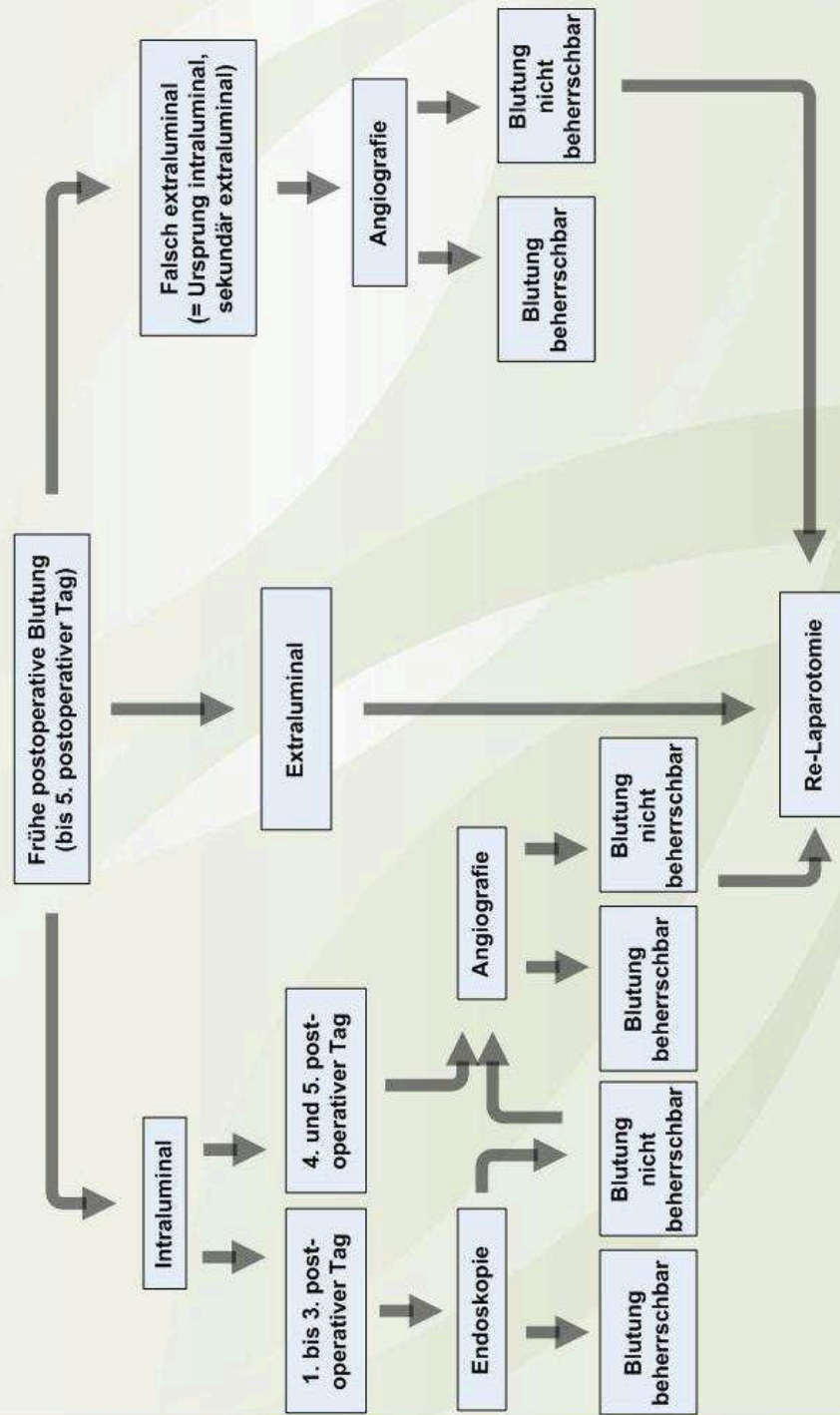
modifiziert nach Balzano et al. (2008)

Pankreaskarzinom – Management Pankreasfistel



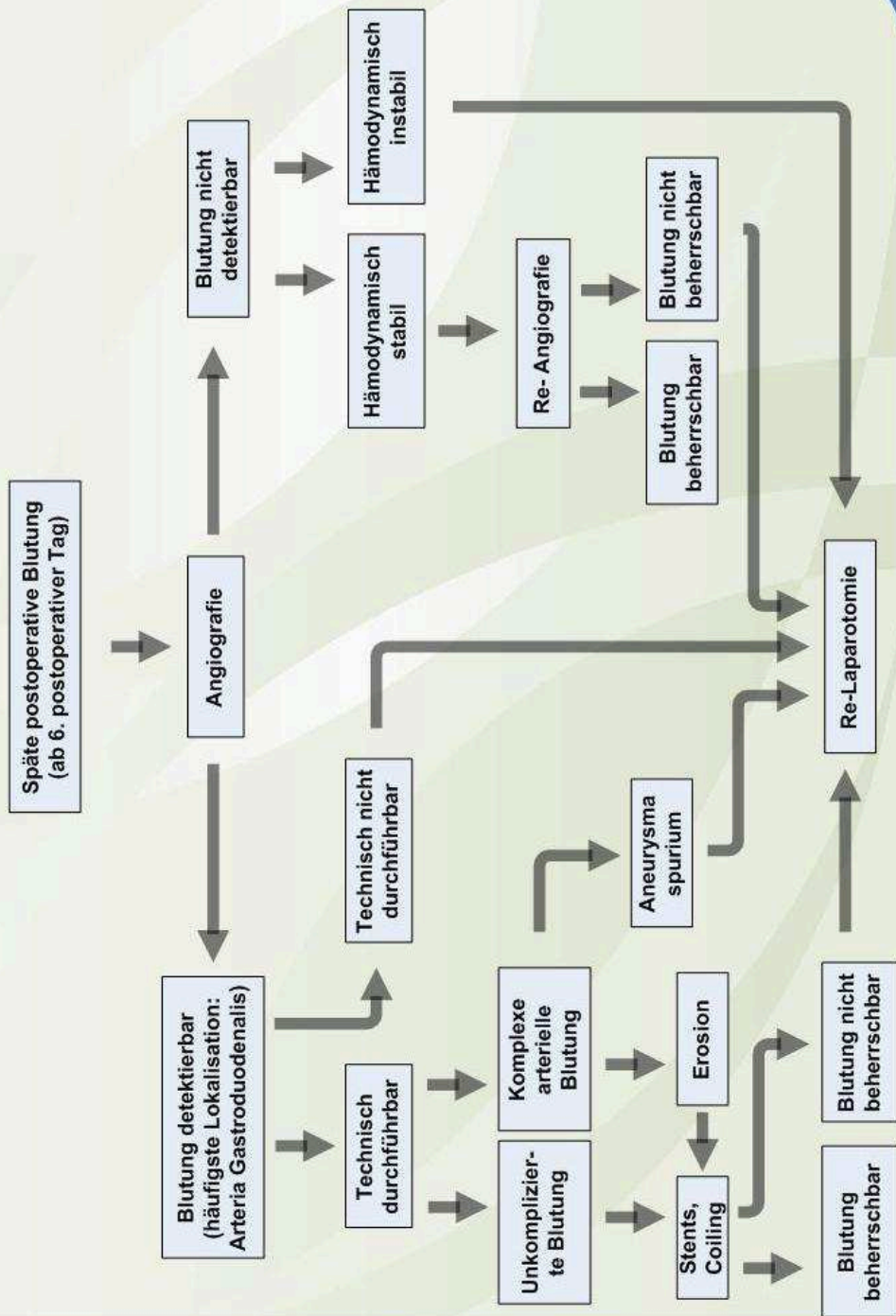
modifiziert nach Shrikhande & D'Souza (2008)

Pankreaskarzinom – Frühe postoperative Blutung



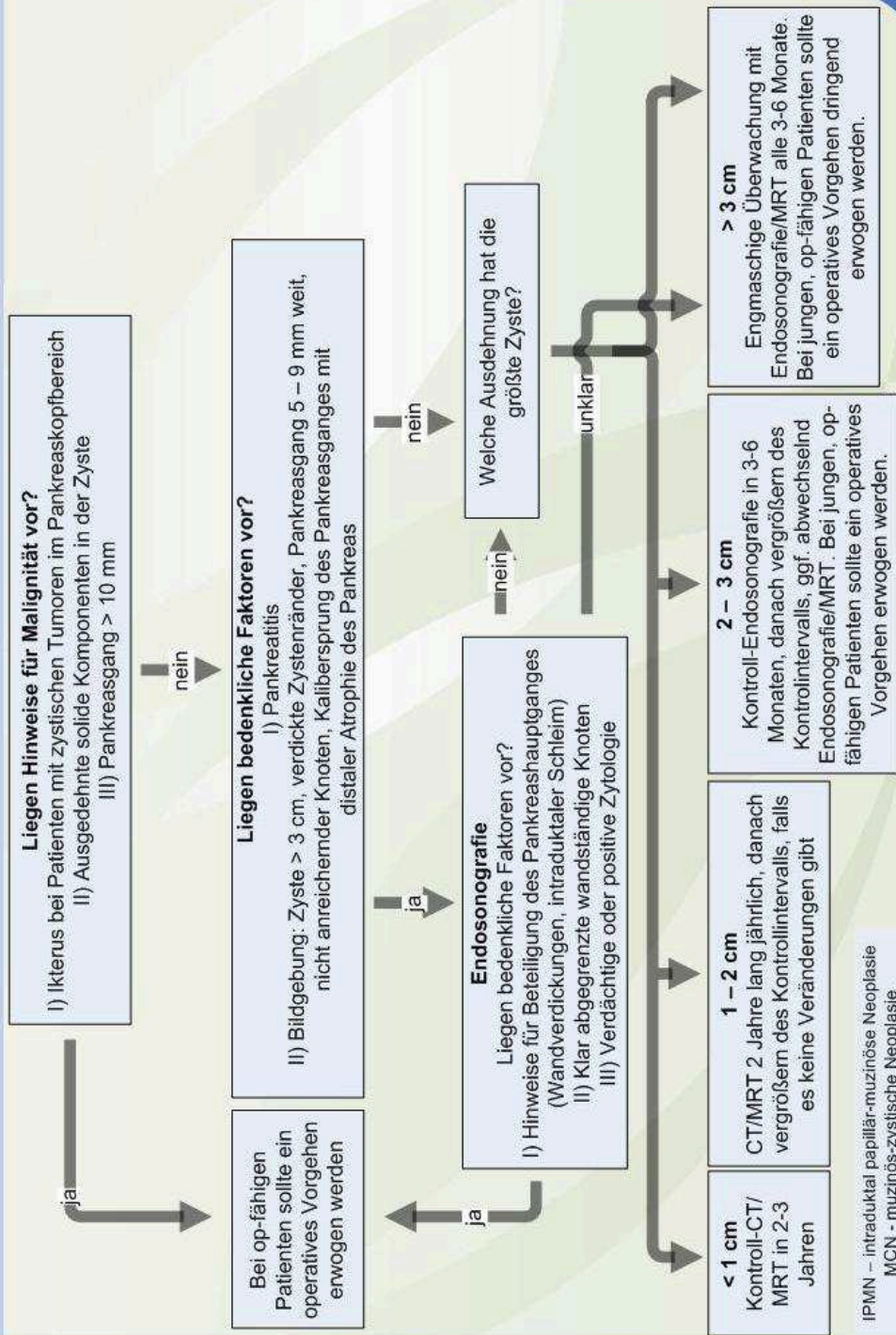
modifiziert nach Yekabas et al. (2007)

Pankreaskarzinom – Späte postoperative Blutung



modifiziert nach Yekabas et al. (2007)

Zystische Tumore des Pankreas (IPMN, MCN) – Management



IPMN – intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie
 MCN – muzinös-zystische Neoplasie

modifiziert nach Tanaka et al. (2012)

Zystische Tumore des Pankreas – Diagnostik

IPMN – intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie
 SPN – solid-pseudopapilläre Neoplasie
 MCN – muzinös-zystische Neoplasie

Verdacht auf zystischen Tumor
 des Pankreas



Anamnese

Klinische Untersuchung

Bildgebung:

Transabdominelle Sonografie
 Gastroduodenoskopie
 CT mit Kontrastmittel
 MRT und MRCP
 Endoskopischer Ultraschall/ ERCP

Labor:

Blutbild, CRP
 Blutzucker, ev. oGTT
 Lipase, Amylase im Serum
 CA 19-9, CEA

Malignitätsrisiko

Niedrig bei

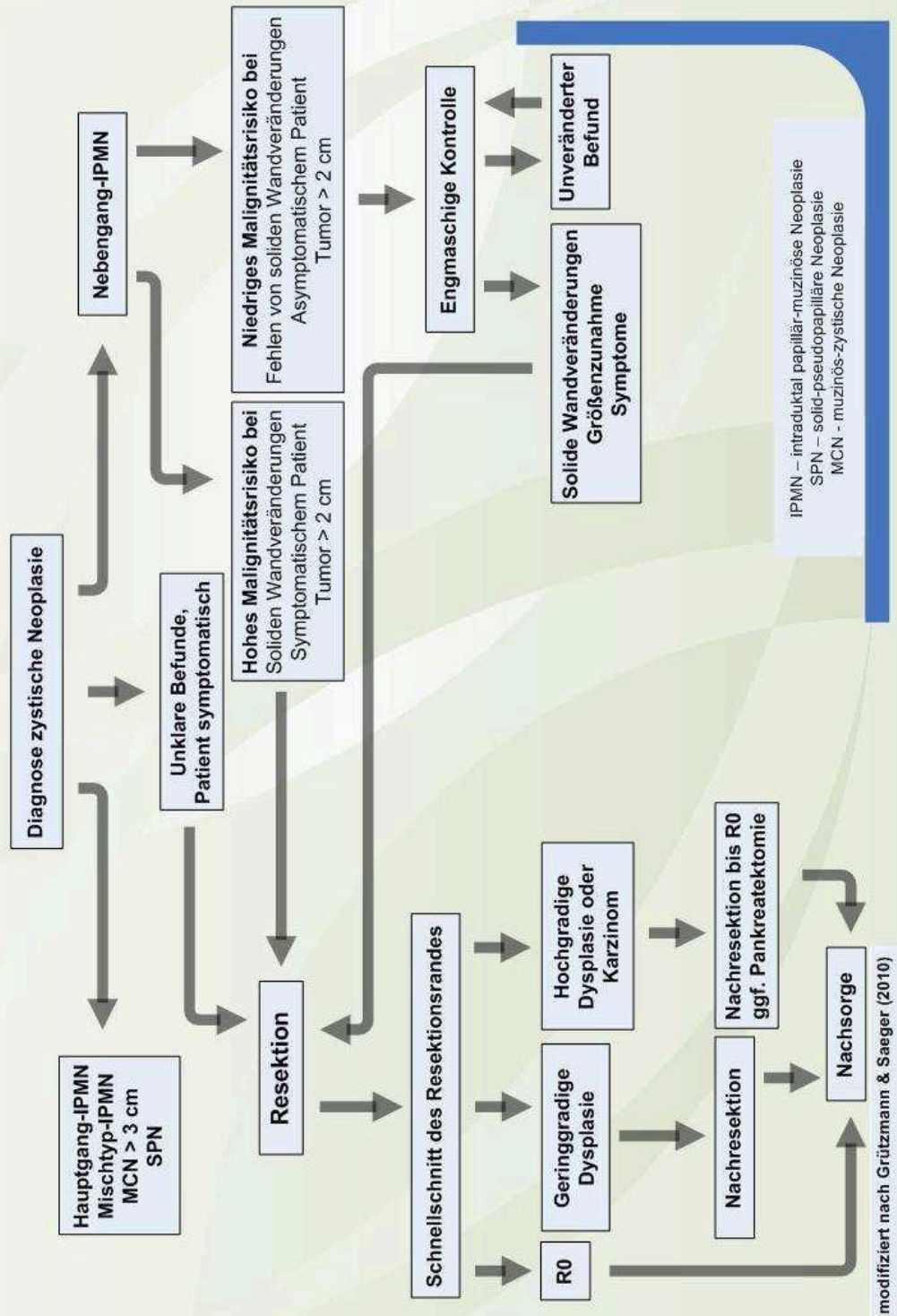
- Keine knotigen Veränderungen
 - Nebengang-IPMN < 2 cm
 - MCN < 3 cm
 - SCN

Hoch bei

- Soliden, knotigen Veränderungen
 - Hauptgang-IPMN
 - MCN > 3 cm
 - SPN

modifiziert nach Grützmann & Saeger (2010)

Zystische Tumore des Pankreas – Therapie



9.2 Patientenguide

Patientenguide – Chirurgie der Bauchspeicheldrüse

Tag vor der Operation

Sie bekommen bei einem Aufklärungsgespräch diesen Patientenguide ausgehändigt. Dabei werden Ihnen die wichtigsten Informationen zu Ihrem stationären Aufenthalt übermittelt und Ihre Fragen beantwortet.

Tag der Operation



1. Tag nach der Operation



Aktivitäten

- Sie dürfen keine Nahrung zu sich nehmen
- Sie sind in der Regel nicht in der Lage ihr Bett zu verlassen, ggf. ist dies mit Hilfe möglich
- Sie tragen Kompressionsstrümpfe zur Verhinderung einer Thrombose
- Benutzen Sie regelmäßig Ihren Triflow, um einer Lungenentzündung vorzubeugen

Medizinische Abläufe

- eine Sauerstoffsonde befindet sich unter Ihrer Nase
- ein Katheter liegt in Ihrer Harnblase
- mehrere Drainagen liegen in Ihrem Bauch, um Flüssigkeiten aus dem Operationsgebiet abzuleiten
- eine Sonde liegt in Ihrem Magen, um Flüssigkeiten aus Ihrem Magen abzuleiten
- ein Katheter liegt im Bereich Ihres Halses
- ein weiterer Katheter liegt im Bereich Ihrer Arme
- Sie bekommen Medikamente gegen Schmerzen über Ihre Katheter
- Ihre Blutwerte werden kontrolliert

→ Sie befinden sich auf einer Intensivstation!

Aktivitäten

- Sie dürfen keine Nahrung zu sich nehmen
- Wenn möglich, sitzen Sie kurz in einem Stuhl oder gehen ein paar Schritte mit Unterstützung der Pflegekräfte
- Sie tragen Kompressionsstrümpfe zur Verhinderung einer Thrombose
- Benutzen Sie regelmäßig Ihren Triflow, um einer Lungenentzündung vorzubeugen

Medizinische Abläufe

- eine Sauerstoffsonde befindet sich unter Ihrer Nase
- ein Katheter liegt in Ihrer Harnblase
- mehrere Drainagen liegen in Ihrem Bauch, um Flüssigkeiten aus dem Operationsgebiet abzuleiten
- eine Sonde liegt in Ihrem Magen, um Flüssigkeiten aus Ihrem Magen abzuleiten
- ein Katheter liegt im Bereich Ihres Halses
- ein weiterer Katheter liegt im Bereich Ihrer Arme
- Sie bekommen Medikamente gegen Schmerzen über Ihre Katheter
- Ihre Blutwerte werden kontrolliert

Patientenguide – Chirurgie der Bauchspeicheldrüse

2. und 3. Tag nach der Operation

Alle weiteren Tage nach der Operation

Entlassungskriterien

→ Sie befinden sich eventuell noch auf einer Intensivstation!

Aktivitäten

- Sie erhalten, wenn möglich, Nahrung über Ihre Magensonde oder schluckweise Tee
- Sie sitzen mehrmals täglich kurz in einem Stuhl oder gehen ein paar Schritte mit Unterstützung der Pflegekräfte
- Sie tragen Kompressionsstrümpfe zur Verhinderung einer Thrombose
- Benutzen Sie regelmäßig Ihren Triflow, um einer Lungenentzündung vorzubeugen

Medizinische Abläufe

- die Sauerstoffsonde kann möglicherweise entfernt werden
- ein Katheter liegt in Ihrer Harnblase
- mehrere Drainagen liegen in Ihrem Bauch, um Flüssigkeiten aus dem Operationsgebiet abzuleiten
- eine Sonde liegt in Ihrem Magen, um Flüssigkeiten aus Ihrem Magen abzuleiten
- ein Katheter liegt im Bereich Ihres Halses
- ein weiterer Katheter liegt im Bereich Ihrer Arme
- Sie bekommen Medikamente gegen Schmerzen über Ihre Katheter
- Ihre Blutwerte werden kontrolliert
- Ihr Gewicht wird kontrolliert

→ Sie befinden sich in der Regel wieder auf Ihrer normalen Station

Aktivitäten

- Sie können Flüssigkeiten und Suppe zu sich nehmen und im weiteren Verlauf wieder feste Kost essen
- Sie sollten die meiste Zeit des Tages außerhalb Ihres Bettes verbringen und mehrmals täglich einige Meter auf dem Gang laufen
- Sie tragen Kompressionsstrümpfe zur Verhinderung einer Thrombose
- Benutzen Sie regelmäßig Ihren Triflow, um einer Lungenentzündung vorzubeugen

Medizinische Abläufe

- alle Katheter, Sonden und Drainagen werden entfernt
- Sie können wieder Ihre gewohnte Kleidung tragen
- Sie werden über Ihre neuen Medikamente informiert
- Ihr behandelnder Arzt bespricht mit Ihnen die Ergebnisse der histologischen Untersuchung
- Ihr Fall wird auf der interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen und der Ablauf der Nachbehandlung wird festgelegt
- bei Bedarf spricht ein Psychologe mit Ihnen

Sie können nach Hause entlassen werden, wenn:

- Ihre Vitalparameter (Blutdruck, Puls etc.) stabil sind
- Sie selbstständig und sicher laufen können
- Sie ausreichend Nahrung zu sich nehmen
- die orale Schmerzmedikation ausreichend ist
- Sie ausreichend über Ihren Diätplan und Ihre Medikamente informiert worden sind
- Sie ausreichend über die Ihnen mögliche körperliche Belastung informiert worden sind



9.3 Fragebogen zur Patientenbefragung

1. Qualität des ärztlichen Handelns in der Diagnostik

Positiver Fragetyp

Die veranlasste Diagnostik erschien mir angemessen.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Über die durchgeführten diagnostischen Methoden wurde ich umfassend informiert und aufgeklärt.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Die Ergebnisse der durchgeführten diagnostischen Untersuchungen wurden mir angemessen durch die Ärztin/den Arzt erläutert.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Negativer Fragetyp

Es schien mir, als wurden einzelne diagnostische Schritte wiederholt bzw. doppelt durchgeführt.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

2. Qualität des ärztlichen Handelns in der Therapie

Positiver Fragetyp

Die veranlasste Therapie erschien mir angemessen.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Über die durchgeführten therapeutischen Schritte wurde ich umfassend informiert und aufgeklärt.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Die Ergebnisse der durchgeführten Therapie wurden mir angemessen durch die Ärztin/den Arzt erläutert.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Die therapeutischen Schritte erschienen mir bestens organisiert.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Negativer Fragetyp

Die Ärztin/der Arzt nahm sich zu wenig Zeit für mich.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

3. Patienteninformation/Patientenzufriedenheit

Ich fühlte mich umfassend über den Ablauf meiner stationären Behandlung informiert.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Ich hatte das Gefühl, während meines Aufenthaltes in der Klinik in guten Händen zu sein.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Alles in Allem hatte ich mir meinen Aufenthalt so vorgestellt.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Für meine Beschwerden habe ich mir die richtige Klinik ausgesucht.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

Ich würde mich, falls nötig, jederzeit wieder in der Klinik für AVGC behandeln lassen.

trifft voll und ganz zu	trifft eher zu	trifft nur teils zu	trifft eher nicht zu	trifft gar nicht zu
-------------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

4. Gesamteindruck

Bitte bewerten Sie abschließend Ihren Aufenthalt in unserer Klinik! Wenn Sie diesen als sehr schlecht einstufen, dann kreuzen Sie bitte bei „0“ an, wenn Sie diesen als ausgezeichnet einstufen, dann kreuzen Sie bei „10“ an; sonst entsprechend dazwischen.

sehr schlecht [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
ausgezeichnet

9.4 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Utz Settmacher und Herrn Dr. med. Hubert Scheuerlein für die Überlassung dieses spannenden Themas und für die Möglichkeit, an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena zu promovieren.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Hubert Scheuerlein für seine jederzeit freundliche und unkomplizierte Betreuung.

Bei meinen lieben Eltern möchte ich mich ganz herzlich bedanken – ohne ihre große Unterstützung wäre es mir nicht möglich gewesen, das Medizinstudium als Zweitstudium zu absolvieren. Meiner allerliebsten Michelle danke ich für ihre Liebe. Bei meinem lieben Bruder möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt außerdem Anne-Kathrin Kuhn und Frau Nicole Fiedler für die organisatorische Unterstützung sowie Janet Schaarschmidt für die Hilfe bei der grafischen Gestaltung.

9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. H. Scheuerlein, Dr. T. Lehmann

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Callenberg, den 20.10.2013